

*DURCHBLUTUNGSMESSUNGEN
MIT RADIOAKTIV MARKIERTEN MICROSPHERES*

- Methodik und rechnergestützte Auswertung -

Rudolf Schosser

1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Universität München, Klinikum Großhadern
(Direktor: Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel)

DURCHBLUTUNGSMESSUNGEN
MIT RADIOAKTIV MARKIERTEN MICROSPHERES
- Methodik und rechnergestützte Auswertung -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Rudolf Schosser
aus München

1980

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Meßmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr.h.C. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1980



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG	1
---------------------	---

E R S T E R T E I L

2. MESSUNG DER DURCHBLUTUNG MIT NICHTLÖSLICHEN INDIKATOR- PARTIKELN	2
2.1 Theoretische Grundlagen	2
2.1.1 Indikatoren	2
2.1.2 Indikatorverdünnungskurve	4
2.1.3 Physikalisches Prinzip der Bestimmung von Zeitvolumina	5
2.1.4 Integral der Konzentrationszeitkurve	6
2.1.5 Prinzip der Referenzzeitvolumenmethode	7
2.1.6 Vorteile der Referenzzeitvolumenmethode ...	8
2.1.7 Berechnung des Herzzeitvolumens und der kapillaren Durchblutung	9
2.1.8 Berechnung des arteriovenösen Shunts und der shuntkorrigierten Durchblutung	10
2.1.9 Prozentualer Shuntanteil vom HZV und absoluter Shuntfluß	14
2.1.10 Statistische Verteilung der Indikator- partikel im Gewebe	16
2.1.11 Berechnung der optimalen Indikator dosis ...	17
2.2 Radioaktiv markierte Microspheres als Indikator und ihre praktische Anwendung	26
2.2.1 Physikalische Eigenschaften	26
2.2.2 Aggregationsverhalten	27
2.2.3 Größenverteilung	28
2.2.4 Radioaktivitätsverlust und Kontamination ..	29
2.2.5 Radioaktive Dotierung	29
2.2.6 Praktische Bestimmung der Indikator dosis ..	32
2.2.7 Injektionsapparat	33
2.2.8 Referenzprobenapparat und -technik	36

2.2.9 Katheterisierung	40
2.2.10 Entnahme und Aufbereitung der Organ- bzw. Gewebeproben	43
2.3 Zusammenfassung des ersten Teiles	46

Z W E I T E R T E I L

3. QUANTITATIVE ANALYSE VON RADIONUKLIDGEMISCHEN	50
3.1 Theoretische Grundlagen	50
3.1.1 Radioaktivität	50
3.1.1.1 Radioaktiver Zerfall	50
3.1.1.2 Wechselwirkungen zwischen ionisierender Strahlung und Materie	51
3.1.2 Gammaskpektrometrie	53
3.1.2.1 Szintillationszähler	53
3.1.2.2 Aufbau des Gammaskpektrums	56
3.1.2.2.1 Szintillatorabhängige Effekte	56
3.1.2.2.2 Abschirmungsabhängige Effekte	59
3.1.2.2.3 Summationseffekte	61
3.1.2.2.4 Effekte durch Instabilität äußerer Bedingungen	62
3.1.2.2.5 Zählgeometrieeffekte	63
3.1.2.3 Responsematrix und -funktion	67
3.1.2.4 Konstanz der Responsematrix unter ver- schiedenen Meßbedingungen	68
3.1.3 Analyse komplexer Gammaskpektren	70
3.1.3.1 Methoden der Spektrumanalyse	70
3.1.3.1.1 Peaklokalisation und Peakflächen- bestimmung	70
3.1.3.1.2 Regressionsanalyse	71
3.1.3.1.3 Spektrumstripping	73
3.1.3.1.4 Matrixmethode	79

3.2	Praktische Messungen von radioaktiven Proben	
	mit dem Gammaskpektrometer	102
3.2.1	Messung hoher Aktivitäten	102
3.2.1.1	Aliquotmethoden	102
3.2.1.2	Ganzkörpermessung	106
3.2.1.3	Abschirmungsmethode	107
3.2.1.4	Externe Distanzmessung	108
3.2.2	Korrektur der Rohdaten	111
3.2.2.1	Korrelationsfaktor für die externen Messungen	112
3.2.2.2	Korrekturfaktor für Glasinjektionskammern	113
3.2.2.3	Nulleffektkorrektur und Zählzeitnormierung	114
3.2.3	Konfiguration und Betrieb der Meßeinrichtung	116
3.2.3.1	Gammaskpektrometer mit Bohrlochanordnung ..	116
3.2.3.2	Externer Zusatzdetektor	118
3.2.3.3	Eichung der Meßeinrichtung	119
3.2.3.4	Einstellung der Zählfenster	119
3.2.4	Praktische Berechnungen	122
3.2.4.1	Halbwertszeitkorrektur der radioaktiven Dotierung	122
3.2.4.2	Indikatormenge in einer Probe	123
3.2.4.3	Injizierte Indikatormenge	123
3.3	Zusammenfassung des zweiten Teiles	126

D R I T T E R T E I L

4.	RECHNERGESTÜTZTE AUSWERTUNG DER MICROSPHERESMETHODE	128
4.1	Kurzbeschreibung des Programmes "MIC - II"	128
4.1.1	Software	128
4.1.1.1	Allgemeine Programmbeschreibung	128
4.1.1.2	Interaktive Bedienung	131
4.1.1.3	Organprobenlisten	133
4.1.1.4	Fehlermeldungen	134

4.1.1.5	Programmfluß	134
4.1.1.6	Programmspezifikationen	134
4.1.2	Hardware	139
4.2	Validitätsprüfungen	142
4.2.1	Matrixinversion und Rundungsfehler	142
4.2.2	Fehler durch Spektrumdrift	145
4.2.3	Gesamtfehler bei extremen Aktivitätsver- hältnissen	148
4.3	Zusammenfassung des dritten Teiles	151
5.	DISKUSSION UND SCHLUSSBEMERKUNG	152
5.1	Microspheresmethode	152
5.2	Gammastrahlungsanalyse	155
5.3	Rechnergestützte Auswertung	156
5.4	Schlußbemerkung	157
6.	LITERATURVERZEICHNIS	158
7.	ANHANG: DOKUMENTATION DES RECHNERPROGRAMMES "MIC - II" (in englischer Sprache)	173

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1967 wurde von RUDOLPH und HEYMANN ein neuartiger Indikator zur Messung der regionalen Durchblutung angegeben /75/. Es handelt sich dabei um einen nichtlöslichen Indikator in der Form radioaktiv markierter Partikel, die aufgrund ihrer Größe die Kapillaren nicht passieren können und dort festgehalten werden. Da mit diesem Indikator bei Verwendung unterschiedlicher Radionuklide mehrere konsekutive Messungen - auch in längeren Zeitabständen (bis zu mehreren Wochen) - möglich sind, fand die Methode breite Anwendung im Bereich der experimentellen medizinischen Forschung /32,50,51/.

Die Anzahl der konsekutiven Durchblutungsmessungen wird weniger durch physiologische Nebeneffekte des Indikators limitiert, als durch die Problematik der quantitativen Trennung der einzelnen Radionuklide bei der Auswertung der Messungen /32,34/. Aus diesem Grunde wurden in den bisher mehr als 500 Publikationen mit wenigen Ausnahmen /9,14,15,17,20,21,22,55,73,76,79,94/ nicht mehr als 4 Radionuklide verwendet. Die Anwendung von mehr als 6 Radionukliden wurde außer in eigenen Arbeiten /14/ bisher nicht beschrieben. Bei vielen Untersuchungen, insbesondere Langzeitexperimenten, wären jedoch mehr als 6 Durchblutungsmessungen erforderlich, um entsprechende Veränderungen exakt verfolgen zu können. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, eine Methode aufzuzeigen, mit der komplexe Radionuklidmischungen mit vertretbarem apparativem Aufwand quantitativ analysiert werden können und somit die Verwendung von mehr als 6 Radionukliden ermöglicht wird.

Im ersten Teil wird das Prinzip der Durchblutungsmessung mit nichtlöslichen, radioaktiv markierten Indikatorpartikeln erläutert und die praktische Anwendung beschrieben. Im zweiten Teil wird untersucht, welche Probleme bei der Auswertung komplexer Radionuklidmischungen auftreten und welche Methoden zur Trennung der einzelnen Nuklide zur Verfügung stehen. Eine eigene Methode wird vorgestellt und ihre Anwendung einschließlich des dafür erstellten Computerprogrammes wird diskutiert.

ERSTER TEIL =====

2. MESSUNG DER DURCHBLUTUNG MIT NICHTLÖSLICHEN INDIKATORPARTIKELN

2.1 Theoretische Grundlagen

Die Messung von hämodynamischen Parametern mit Hilfe der sogenannten Indikatorverdünnungsmethode wurde erstmalig von FICK beschrieben und von STEWART und HAMILTON weiterentwickelt /30/. Die Verwendung von nichtlöslichen korpuskulären Indikatorpartikeln beruht grundsätzlich auf demselben Prinzip.

2.1.1 Indikatoren

Um das Herzzeitvolumen oder die Durchblutung von Organen am physiologisch intakten Kreislauf messen zu können, müssen Meßmethoden verwendet werden, die das Kreislaufsystem und die zu messenden Parameter nicht beeinträchtigen. Es werden daher Indikatoren verwendet, die in geringen Konzentrationen meßtechnisch einfach erfaßbar sind und auf diese Weise indirekte Messungen der Zielgrößen ermöglichen. Der Indikator selbst darf keine Rückwirkungen auf die zu messenden Parameter haben und muß durch gleichmäßige Verteilung im Transportmedium dessen Verhalten genau widerspiegeln. Einige der gebräuchlichsten Indikatoren sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Ein korpuskulärer Indikator besteht genau genommen aus zwei Bestandteilen: Trägersubstanz und Meßindikator. Beschaffenheit, Form und physikalische Eigenschaften der Trägersubstanz bestimmen das Verhalten im Transportmedium, die Eigenschaften des Meßindikators entscheiden über die meßtechnische Erfaßbarkeit des Indikatorpartikels. Der Einfachheit halber wird im Folgenden die Verbindung von Trägersubstanz und Meßindikator als "Indikator" bezeichnet.

Ein "idealer" Indikator muß folgenden Anforderungen genügen:
a) homogene Vermischung mit dem Transportmedium

INDIKATOR	STOFF	VERTEILUNG	MESSPRINZIP	ANWENDUNG
O ₂	Gas	physikalische Lösung	Oxymetrie Massenspektrometrie	HZV (FICK'sches Prinzip)
133-Xe, 85-Kr	Gas	physikalische Lösung	Gammastrahlendosimetrie	Organdurchblutung
86-RbCl, 42-KCl	Elektrolyt	chemische Lösung	Gammastrahlendosimetrie	Organdurchblutung
125-J-Antipyrin	organische Substanz	chemische Lösung	Gammastrahlendosimetrie	Organdurchblutung
Cardiogreen Methylenblau Evansblue	organische Farbstoffe	chemische Lösung	Absorptionsphoto- spektrometrie	HZV, Organdurchblutung
125-J-WAA	Proteinmakro- aggregat	Suspension	Gammastrahlendosimetrie	HZV, Organdurchblutung
radioaktiv mar- kierte Micro- spheres	Kunststoffpartikel	Suspension	Gammastrahlendosimetrie	HZV, Organdurchblutung
Kälte	—	—	Thermometrie	HZV

Tabelle 1: Gebräuchliche Indikatoren zur Messung des Herzzeitvolumens und der Organdurchblutung.

- b) keine Rezirkulation
- c) keine Wechselwirkungen mit den zu messenden Parametern
- d) biologische Indifferenz
- e) keine Metabolisierung im Organismus
- f) keine Dissoziation von Trägersubstanz und Meßindikator
- g) zuverlässige meßtechnische Erfäßbarkeit

Bei der folgenden Erörterung der theoretischen Grundlagen werden die Merkmale a) - f) vorausgesetzt.

2.1.2 Indikatorverdünnungskurve

Wird an einem Punkt A ein Indikator als Bolus in den Kreislauf injiziert, und die Konzentration $c(t)$ an einem Punkt B distal der Injektionsstelle fortlaufend gemessen, so resultiert daraus eine typische Indikatorverdünnungskurve (Abb. 1). Beim Erscheinen der ersten Indikatorpartikel am Registrierort steigt die Konzentration erst langsam, dann schneller an, und erreicht

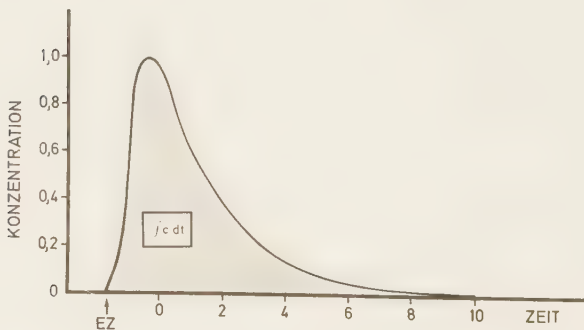


Abbildung 1: Indikatorverdünnungskurve. Bei EZ erscheinen die ersten Indikatorpartikel am Registrierort. Die Fläche unter der Kurve entspricht dem Integral $\int c(t) \cdot dt$

schließlich ein Maximum. Nach dem Erreichen der Gipfelkonzentration fällt die Kurve langsam wieder ab, wobei der Konzentrationsabfall immer langsamer erfolgt als der Anstieg. Bedingt durch die Strömungsverhältnisse zwischen Injektionsort und Registrierort ist die Form der Verdünnungskurve in allen Kreislaufabschnitten grundsätzlich dieselbe /30/. Der Konzentrationsablauf nach dem Erreichen des Maximums ist eine Funktion vom Typ

$$c(t) = \frac{I}{V} \cdot e^{-\left(\frac{Q}{V}\right)t} \quad (1)$$

wobei $c(t)$ = Konzentration des Indikators zum Zeitpunkt t
 I = injizierte Indikatormenge
 V = Mischvolumen
 Q = zu- bzw. abfließende Flüssigkeitsmenge
 t = Zeit

Aus der formalen Analyse der Funktion (1) können folgende Fehlerquellen bei der Auswertung abgeleitet werden:

- a) Die Auswaschkurve ist nur dann eine einfache Exponentialfunktion, wenn das Zeitvolumen Q konstant bleibt.
- b) Je kleiner der Quotient aus Zeitvolumen Q und Mischvolumen V ist, desto flacher und protrahierter wird die Kurve, und um so schwieriger ist die Auswertung. Dieser Fall tritt insbesondere bei sogenannten "low flow"-Zuständen ein, bei denen das Zeitvolumen klein und das zentrale Blutvolumen groß ist.

2.1.3 Physikalisches Prinzip der Bestimmung von Zeitvolumina

In einem ruhenden Flüssigkeitsvolumen ist die Konzentration eines eingebrachten Indikators unter der Voraussetzung einer gleichmäßigen Verteilung ein Maß für das Volumen dieser Flüssigkeit:

$$V = \frac{I}{c} \quad (2)$$

wobei V = Volumen der Flüssigkeit
 I = eingebrachte Indikatormenge
 c = Konzentration des Indikators

In ähnlicher Weise wird das Zeitvolumen einer bewegten Flüssigkeit bestimmt. Der Indikator erreicht in einer strömenden Flüssigkeit beim ersten Umlauf noch kein stationäres Gleichgewicht im gesamten Flüssigkeitsvolumen, sondern verteilt sich über eine endliche Zeit in einem begrenzten strömenden Volumen, das kleiner als das Gesamtvolumen ist. Der Konzentrationsablauf des Indikators in diesem begrenzten strömenden Volumen entspricht der charakteristischen Indikatorverdünnungskurve (Abb. 1). Die mittlere Konzentration der Konzentrationszeitkurve ist ein Maß für das Verteilungsvolumen des Indikators, welches vom Beginn bis zum Ende des Konzentrationsablaufes vorbeifließt.

2.1.4 Integral der Konzentrationszeitkurve

Unter den Voraussetzungen, daß das injizierte Indikatorvolumen gegenüber dem Zeitvolumen Q vernachlässigbar klein ist, und daß die gesamte Indikatormenge I am Beobachtungsort wieder erscheint, gilt:

$$I = \int_0^{\infty} c(t) \cdot Q \cdot dt \quad (3)$$

Ist das Zeitvolumen Q konstant, kann es vor das Integral genommen werden:

$$I = Q \cdot \int_0^{\infty} c(t) \cdot dt \quad (4)$$

Durch Umformen von (4) erhält man:

$$Q = \frac{I}{\int_0^{\infty} c(t) \cdot dt} \quad (5)$$

Gleichung (5) für das Zeitvolumen in strömenden Flüssigkeiten ist eine Erweiterung von Gleichung (2) für ruhende Flüssigkeiten. Dabei wird das Volumen V durch das Zeitvolumen Q , und die Konzentration $c(t)$ durch das Integral $\int c(t) dt$ ersetzt.

Obwohl der exponentielle Teil der Konzentrationszeitkurve asymptotisch gegen Null strebt, integriert man in der Praxis nicht von 0 bis ∞ , sondern vom Beginn des Konzentrationsanstieges t_1 bis zu einem Zeitpunkt t_2 , zu dem sich die Konzentration nicht mehr meßbar von Null unterscheidet:

$$Q = \frac{I}{\int_{t_1}^{t_2} c(t) \cdot dt} \quad (6)$$

2.1.5 Prinzip der Referenzzeitvolumenmethode

Eine wesentliche Vereinfachung der Bestimmung unbekannter Zeitvolumina in einem geschlossenen System wird durch den Vergleich mit einem bekannten Referenzzeitvolumen erreicht.

Distal des Injektionsortes wird an einem Rohr A, durch das ein unbekanntes Zeitvolumen fließt, ein abzweigendes Rohr B angebracht. Durch das Rohr B wird zwischen t_1 und t_2 mit einer Pumpe ein bekanntes Referenzzeitvolumen Q_r , das gegenüber dem Zeitvolumen Q im Hauptrohr A vernachlässigbar klein ist, in einen Sammelbehälter befördert.

Unter der Voraussetzung der Konstanz des Zeitvolumens Q und des Referenzzeitvolumens Q_r sowie einer homogenen Verteilung des Indikators gilt, daß das Verhältnis von Q und Q_r zu den darin verteilten Indikatormengen I und I_r gleich ist.

$$\frac{Q}{I} = \frac{Q_r}{I_r} \quad (7)$$

wobei Q = Zeitvolumen, das durch das Rohr A fließt
 Q_r = Referenzzeitvolumen, das durch das Rohr B fließt
 I = injizierte Indikatormenge
 I_r = Indikatormenge im Sammelbehälter

Umformung von (7) ergibt:

$$Q = \frac{I \cdot Q_r}{I_r} \quad (8)$$

Aus (6) und (8) folgt:

$$\int_{t_1}^{t_2} c(t) \cdot dt = \frac{I_r}{Q_r} \quad (9)$$

Aus der Gleichung (9) folgt, daß bei bekanntem Referenzzeitvolumen keine Integration der Konzentrationszeitkurve mehr erforderlich ist, sondern nur die Indikatormenge in der Referenzprobe gemessen werden muß. Die Integration wurde im Sammelbehälter physikalisch vorgenommen.

2.1.6 Vorteile der Referenzzeitvolumenmethode

Aus Gleichung (8) und (9) ist ersichtlich, daß die Referenzzeitvolumenmethode zeitunabhängig ist, sofern t_1 und t_2 mit Sicherheit erfaßt werden. Die Referenzprobe muß daher mindestens vom ersten Erscheinen des Indikators (t_1) bis zu jenem Zeitpunkt gezogen werden, an dem die Indikatorkonzentration nicht mehr meßbar ist (t_2). Dies ist der Fall, wenn das Abziehen der Referenzprobe einige Sekunden vor dem Beginn der Indikatorinjektion einsetzt und dann über einen ausreichend langen Zeitraum (60 - 120 sec) mit konstantem Zeitvolumen fortgesetzt wird.

Aus der Zeitunabhängigkeit folgt, daß die Form der Konzentrationszeitkurve keinen Einfluß auf die Zeitvolumenbestimmung hat.

Die Indikatorinjektion muß daher nicht als Bolus, sondern kann als Kurzinfusion (20 - 30 sec) verabreicht werden, wodurch eine bessere Vermischung mit dem Transportmedium erreicht wird. Niedrige Zeitvolumina können zuverlässig gemessen werden, da die Abflachung der Konzentrationszeitkurve und der damit verbundene Fehler nicht in die Berechnung eingeht.

Ein weiterer Vorteil ist, daß die Konzentrationszeitkurve nicht fortlaufend gemessen oder aus vielen Einzelproben rekonstruiert werden muß. Es fällt eine einzige Probe an, deren Messung im Bedarfsfall beliebig oft zu jedem Zeitpunkt wiederholt werden kann.

2.1.7 Berechnung des Herzzeitvolumens und der kapillaren Durchblutung

Nach Gleichung (7) kann immer dann ein unbekanntes Zeitvolumen mit der Referenzzeitvolumenmethode gemessen werden, wenn die applizierte Indikatormenge bekannt ist. Dieses Prinzip kann sowohl zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV) als auch der kapillaren Durchblutung verwendet werden.

a) Herzzeitvolumen

Da vom Injektionsort (linker Vorhof, linker Ventrikel) bis zum Meßort (aorta abdominalis, große periphere Arterie: z.B. a. femoralis, a. brachialis) kein Indikatorverlust (Metabolisierung, Permeation durch die Gefäßwand etc.) zu erwarten ist, kann die injizierte Indikatormenge I_{inj} in Gleichung (7) eingesetzt werden:

$$Q_{HZV} = \frac{I_{inj} \cdot Q_{ar}}{I_{ar}} \quad (10)$$

wobei Q_{HZV} = Herzzeitvolumen
 I_{inj} = injizierte Indikatormenge
 Q_{ar} = Zeitvolumen der arteriellen Referenzprobe
 I_{ar} = Indikatormenge in der arteriellen Referenzprobe

b) kapillare Durchblutung

Wenn der Indikator bei der ersten Passage in den Kapillaren eines Organs vollständig eliminiert wird, kann die in einer Organprobe gemessene Indikatormenge I_{kap} in Gleichung (7) eingesetzt werden. Die kapillare Durchblutung Q_{kap} in dieser Probe ist dann:

$$Q_{\text{kap}} = \frac{I_{\text{kap}} \cdot Q_{\text{ar}}}{I_{\text{ar}}} \quad (11)$$

Aus Gleichung (10) und (11) folgt, daß mit der Referenzzeitvolumenmethode die gleichzeitige Bestimmung der kardialen Auswurfleistung Q_{HZV} und der kapillaren Organdurchblutung Q_{kap} möglich ist.

2.1.8 Berechnung des arteriovenösen Shunts und der shuntkorrigierten Durchblutung

Bei Vorhandensein arteriovenöser Anastomosen gelangt eine bestimmte Indikatormenge unter Umgehung der Kapillaren in den venösen Schenkel des Kreislaufes. Dieser Anteil wird bei der Berechnung von Q_{kap} nach Gleichung (11) nicht berücksichtigt. Zur Berechnung der Gesamtdurchblutung eines Organs muß daher der arteriovenöse Shuntfluß bestimmt und die kapillare Durchblutung dafür korrigiert werden.

Bei Vernachlässigung von Flüssigkeitsverschiebungen zwischen intra- und extravasalem Raum (transkapillare Filtration bzw. Rückresorption, osmotische Flüssigkeitsverschiebungen) sind der einströmende Q_{ein} und ausströmende Blutfluß Q_{aus} in einem Organ gleich:

$$Q_{\text{ein}} = Q_{\text{aus}} \quad (12)$$

Von der Indikatormenge I_{ein} , die in ein Organ gelangt, wird der größte Teil I_{kap} in den Kapillaren festgehalten, während ein

kleinerer Teil I_{aus} durch arteriovenöse Anastomosen das Organ wieder verläßt. Es gilt die Beziehung:

$$I_{\text{ein}} = I_{\text{kap}} + I_{\text{aus}} \quad (13)$$

Entsprechend setzt sich die Gesamtdurchblutung Q_{ein} eines Organs aus der kapillaren Durchblutung Q_{kap} und dem Shuntfluß Q_{av} zusammen:

$$Q_{\text{ein}} = Q_{\text{kap}} + Q_{\text{av}} \quad (14)$$

Für die kapillare Durchblutung gilt Gleichung (11):

$$Q_{\text{kap}} = \frac{I_{\text{kap}} \cdot Q_{\text{ar}}}{I_{\text{ar}}}$$

Entsprechend gilt für den arteriovenösen Shuntfluß Q_{av} nach Gleichung (11):

$$Q_{\text{av}} = \frac{I_{\text{aus}} \cdot Q_{\text{ar}}}{I_{\text{ar}}} \quad (15)$$

Für die Gesamtdurchblutung Q_{ein} gilt nach Gleichung (11):

$$Q_{\text{ein}} = \frac{I_{\text{ein}} \cdot Q_{\text{ar}}}{I_{\text{ar}}} \quad (16)$$

Da Ein- und Ausstrom in einem Organ nach Gleichung (12) gleich groß angenommen werden, verteilt sich die Indikatormenge I_{aus} im gleichen Zeitvolumen wie die einströmende Indikatormenge I_{ein} . Wird eine venöse Referenzprobe an einem Meßort entnommen, an dem diejenige Indikatormenge gemessen werden kann, die ein bestimmtes Organ passiert hat, so gilt für dieses Organ nach Gleichung (12):

$$Q_{\text{aus}} = Q_{\text{ein}} = \frac{I_{\text{aus}} \cdot Q_{\text{vr}}}{I_{\text{vr}}} \quad (17)$$

wobei Q_{vr} = Zeitvolumen der venösen Referenzprobe
 I_{vr} = Indikatormenge in der venösen Referenzprobe

I_{aus} und I_{ein} sind unbekannt und können nicht direkt gemessen werden. Das Verhältnis f der ausfließenden I_{aus} zur einfließenden Indikatormenge I_{ein} ist:

$$f = \frac{I_{\text{aus}}}{I_{\text{ein}}} \quad (18)$$

Löst man Gleichung (16) nach I_{ein} auf, erhält man:

$$I_{\text{ein}} = Q_{\text{ein}} \cdot \frac{I_{\text{ar}}}{Q_{\text{ar}}} \quad (19)$$

In gleicher Weise wird Gleichung (17) nach I_{aus} aufgelöst:

$$I_{\text{aus}} = Q_{\text{ein}} \cdot \frac{I_{\text{vr}}}{Q_{\text{vr}}} \quad (20)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (19) und (18) in (20) werden I_{ein} und I_{aus} eliminiert:

$$f = \frac{Q_{\text{ein}} \cdot \frac{I_{\text{vr}}}{Q_{\text{vr}}}}{Q_{\text{ein}} \cdot \frac{I_{\text{ar}}}{Q_{\text{ar}}}} \quad (21)$$

Nach Umformung von Gleichung (21) erhält man:

$$f = \frac{I_{vr} \cdot Q_{ar}}{I_{ar} \cdot Q_{vr}} \quad (22)$$

Da der Quotient $\frac{Q_{ar}}{I_{ar}}$ in Gleichung (15) und (16) gleich ist, gilt Gleichung (18) analog für das Verhältnis des Shuntflusses Q_{av} zur Gesamtdurchblutung Q_{ein} eines Organs:

$$f = \frac{Q_{av}}{Q_{ein}} \quad (23)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (14) in (23) wird Q_{av} eliminiert:

$$f = \frac{Q_{ein} - Q_{kap}}{Q_{ein}} \quad (24)$$

Aus Gleichung (24) folgt durch Umformung:

$$Q_{ein} = \frac{Q_{kap}}{1 - f} \quad (25)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen (22) und (11) in (25) erhält man:

$$Q_{ein} = \frac{\frac{I_{kap} \cdot Q_{ar}}{I_{ar}}}{1 - \frac{I_{vr} \cdot Q_{ar}}{I_{ar} \cdot Q_{vr}}} \quad (26)$$

Nach entsprechender Umformung der Gleichung (26) erhält man schließlich die Formel für die shuntkorrigierte Gesamtdurchblutung Q_{ein} in einem Organ /2/:

$$Q_{\text{ein}} = \frac{I_{\text{kap}}}{\frac{I_{\text{ar}}}{Q_{\text{ar}}} - \frac{I_{\text{vr}}}{Q_{\text{vr}}}} \quad (27)$$

In Gleichung (27) sind Q_{ar} und Q_{vr} bekannt, I_{ar} , I_{vr} und I_{kap} sind auf einfache Weise meßbar. Der Meßort, an dem die venöse Referenzprobe entnommen wird, muß vor der Einmündung von Venen aus anderen Organen liegen, wo noch keine Vermischung mit dem venösen Blut dieser Organe stattgefunden hat.

2.1.9 Prozentualer Shuntanteil vom HZV und absoluter Shuntfluß

Wird dagegen die venöse Referenzprobe an einem Meßort entnommen, an dem die gesamte Indikatormenge vorbeifließt, die die Endstrombahn aller Organe des großen Kreislaufs durch arteriovenöse Anastomosen passiert hat, und an dem das Zeitvolumen gleich dem Herzzeitvolumen ist, kann der prozentuale Shuntanteil vom HZV berechnet werden.

Es gilt nach Gleichung (22) für die Shuntfraktion f_{HZV} durch Umrechnung auf Prozent /26/:

$$f_{\text{HZV}} = \frac{I_{\text{vr}} \cdot Q_{\text{ar}}}{I_{\text{ar}} \cdot Q_{\text{vr}}} \cdot 100 \quad (28)$$

Da in Gleichung (28) I_{kap} eliminiert ist, kann der prozentuale Shuntanteil vom HZV, im Gegensatz zur shuntkorrigierten Gesamtdurchblutung eines Organs, praktisch an jedem beliebigen Ort des venösen Schenkels gemessen werden. Auf diese Weise kann der Shuntanteil eines Organes, bestimmter Organgruppen (z.B. Organe des Portalkreislaufs, einer Extremität, des Kopfes etc.) oder des gesamten Kreislaufs bestimmt werden. Bezieht sich die Messung auf mehrere Organe, so kann jedoch kein Rückschluß auf den Shuntanteil eines einzelnen Organs gezogen werden, da die

am Meßort registrierte Konzentrationszeitkurve die Summe aller Shuntfraktionen aus diesen Organen darstellt. Wegen des in den einzelnen Organen meist unterschiedlichen Shuntanteils wäre eine Shuntkorrektur von I_{kap} in diesem Fall wenig sinnvoll.

Der Shuntfluß Q_{av} kann auch direkt berechnet werden:

$$Q_{av} = \frac{f_{HZV} \cdot Q_{HZV}}{100} \quad (29)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (10) und (28) in (29) erhält man:

$$Q_{av} = I_{inj} \cdot \frac{I_{vr} \cdot Q_{ar}^2}{I_{ar}^2 \cdot Q_{vr}} \quad (30)$$

Soll der Shuntfluß Q_{av} eines Organs nicht über das HZV, sondern aus der Gesamtdurchblutung dieses Organs errechnet werden, gilt:

$$Q_{av} = f \cdot Q_{ein} \quad (31)$$

Dabei bedeutet f die Shuntfraktion nach Gleichung (22). Einsetzen der Gleichungen (22) und (27) in (31) ergibt:

$$Q_{av} = \frac{I_{vr} \cdot Q_{ar}}{I_{ar} \cdot Q_{vr}} \cdot \frac{I_{kap}}{\frac{I_{ar}}{Q_{ar}} - \frac{I_{vr}}{Q_{vr}}} \quad (32)$$

Durch Umformung der Gleichung (32) erhält man schließlich:

$$Q_{av} = \frac{I_{kap}}{\frac{I_{ar}^2 \cdot Q_{vr}}{I_{vr} \cdot Q_{ar}^2} - \frac{I_{ar}}{Q_{ar}}} \quad (33)$$

Aus der Gleichung (33) ist ersichtlich, daß zur Berechnung des Shuntflusses Q_{av} in einem Organ die injizierte Indikatormenge I_{inj} nicht bekannt sein muß. Es genügt die Indikatormenge I_{kap} , die in der entsprechenden Organprobe gemessen wurde.

2.1.10 Statistische Verteilung der Indikatorpartikel im Gewebe

Auch bei homogener Vermischung der Indikatorpartikel im Blutstrom ist zu erwarten, daß die Anzahl der Partikel in verschiedenen, aber quantitativ gleich großen Zeitvolumina unterschiedlich ist. Die Ursache dafür ist die stochastische Verteilung des Indikators.

Das Erscheinen eines Indikatorpartikels zu einem beliebigen Zeitpunkt an einem beliebigen Ort des Kreislaufsystems ist zufallsabhängig /30/. Jede Indikatorfraktion, die ein Organ oder Gewebe erreicht, kann als binominalverteilt angenommen werden, wenn das Verhältnis f zwischen dem Verteilungsvolumen V_x und dem Gesamtvolumen V_{ges} hinreichend klein (< 0.1) ist /12/:

$$f = \frac{V_x}{V_{ges}} \quad (34)$$

wobei V_x = Verteilungsvolumen der x-ten Probe
 V_{ges} = gesamtes Verteilungsvolumen des Indikators

Die Variabilität der Verteilung der Indikatorpartikel in einer beliebigen Organ- oder Gewebeprobe entspricht dann einer Poisson-Verteilung, wobei n_x die mittlere Anzahl der Indikatorpartikel in der x-ten Probe und $\sqrt{n_x}$ die Standardabweichung ist. Aus der Poisson-Verteilung läßt sich jene Anzahl von Indikatorpartikeln n errechnen, die erforderlich ist, um eine bestimmte Meßgenauigkeit innerhalb eines bestimmten Vertrauensbereiches zu erzielen. Die erforderliche Anzahl von Indikatorpartikeln ist für einige Vertrauensbereiche und Meßgenauigkeiten in der Tabelle 2 aufgeführt.

VERTRAUENSBEREICH	MESSGENAUIGKEIT		
	10 %	5 %	1 %
95 %	384	1534	38400
99 %	685	2742	68564

Tabelle 2: Erforderliche Anzahl von Indikatorpartikeln für verschiedene Vertrauensbereiche und Meßgenauigkeiten nach Buckberg /12/.

Buckberg akzeptiert eine Meßgenauigkeit von 10 % in einem Vertrauensbereich von 95 % /12/. Dies entspricht 384 Indikatorpartikeln in einer Probe. Es handelt sich dabei jedoch um einen Kompromiß zwischen der Forderung, durch Applikation einer möglichst großen Indikatormenge eine Minimierung der methodischen Variabilität zu erreichen, und dem Bestreben, durch eine möglichst geringe Indikatormenge etwaige hämodynamisch relevante Nebenwirkungen zu verhindern (Obstruktion des Kapillarbettes, Mikroembolien). Solche Nebenwirkungen wären insbesondere bei wiederholten Indikatorapplikationen zu erwarten.

In eigenen Versuchen konnte gezeigt werden, daß zumindest Hunde eine Dosis von 150000 Indikatorpartikeln pro kg Körpergewicht (Durchmesser 15 μ) auch bei wiederholter Applikation (max. 7) reaktionslos vertragen /14/.

2.1.11 Berechnung der optimalen Indikator dosis

Bereits bei der Versuchsplanung muß die optimale Indikatormenge berechnet werden. Sie ist von folgenden Faktoren abhängig:

$ED_{\max}$ = maximale Einzeldosis, die von der betreffenden Tierspezies ohne Nebenwirkungen vertragen wird

$GD_{\max}$ = maximale Gesamtdosis, die von der betreffenden Tierspezies ohne Nebenwirkungen vertragen wird

m = Anzahl der Indikatorapplikationen

- G_{KG} = Körpergewicht des Versuchstieres [kg]
 $G_{ORG(min)}$ = geringstes zu erwartendes Gewicht einer Organ- oder Gewebeprobe [g]
 $G_{GS(max)}$ = maximales Gewicht einer Einzelprobe im Gammaskpektrometer [g]
 $Q_{ar(min)}$ = angestrebtes, geringstes Zeitvolumen der arteriellen Referenzprobe [$ml \cdot min^{-1}$]
 $Q_{vr(min)}$ = angestrebtes, geringstes Zeitvolumen der venösen Referenzprobe [$ml \cdot min^{-1}$]
 $Q_{kap(min)}$ = geringste zu erwartende kapillare Durchblutung in einer Organ- oder Gewebeprobe [$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$]
 $Q_{av(min)}$ = geringster zu erwartender arteriovenöser Shunt [$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$]
 $Q_{HZV(max)}$ = größtes zu erwartendes Herzzeitvolumen [$ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$]

Gesucht ist die zu injizierende, optimale Indikatormenge $I_{inj(opt)}$.

Zunächst werden die Beziehungen der Parameter Dosis, Probengewicht und Zeitvolumina untersucht.

a) Gesamtdosis GD

$$GD = \left\{ \begin{array}{ll} \sum_{i=1}^m ED_{max} & \text{für } \sum_{i=1}^m ED_{max} \leq GD_{max} \\ GD_{max} & \text{für } \sum_{i=1}^m ED_{max} > GD_{max} \end{array} \right\} \quad (35)$$

Die Gesamtdosis GD ist die Summe der maximalen Einzeldosen, die physiologisch unbedenkliche Gesamtdosis GD_{max} darf jedoch auf keinen Fall überschritten werden. Die Werte für ED_{max} und GD_{max} müssen der Literatur entnommen oder durch entsprechende Versuche ermittelt werden. Eine Zusammenstellung für die gebräuchlichsten Tierspezies ist in der Tabelle 3 aufgeführt.

ED_{max} und GD_{max} sind abhängig von der Größe der Indikatorpartikel und dem zeitlichen Abstand der einzelnen Applikationen. Je größer die Indikatorpartikel sind, desto kleiner sind ED_{max} und GD_{max} . Der Grund dafür ist, daß durch ein großes Indikatorpartikel, das ein präkapilläres Gefäß (Arteriole) verstopft, immer mehrere nachgeschaltete Kapillaren funktionell blockiert werden, während bei kleineren Partikeln, die die Kapillaren direkt blockieren, eine wesentlich größere Anzahl erforderlich ist, um denselben Effekt zu erzielen. Bei schnell aufeinanderfolgenden Applikationen (< 5 min) muß ED_{max} wahrscheinlich reduziert werden, da diese physiologisch eher wie eine einzige Applikation wirken und eine entsprechende Gegenregulation (Öffnen nicht perfundierter Kapillaren) bzw. Erholung (Mikroembolien) in der kurzen Zeit nicht stattfinden kann. Von MESSMER wurde der Gewebs- pO_2 auf der Leber und dem Skelettmuskel während der Injektion von 125000 Indikatorpartikeln/kg Körpergewicht bei Hunden mit der Platinmehrdraht-Oberflächenelektrode nach KESSLER und LÜBBERS registriert /59/. Dabei zeigte sich, daß der Gewebs- pO_2 wenige Sekunden nach der Injektion stark abfiel und erst nach ca. 1-2 Minuten auf das Ausgangsniveau zurückkehrte. Dies ist ein Hinweis dafür, daß zumindest auf der Ebene der Mikrozirkulation durch die Blockierung der Kapillaren eine zwar reversible, aber trotzdem erhebliche Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung stattfindet, die mit den üblichen Überwachungsmethoden (Blutdruck, EKG, Herzfrequenz, Blutgase) am narkotisierten Tier nicht nachweisbar ist. Mehrfache Injektionen können einen bleibenden Abfall des Gewebs- pO_2 verursachen /59/. Bei zeitlich weit auseinanderliegenden Applikationen ($> \text{Tage bis Wochen}$) kann die GD_{max} eventuell erhöht werden, da zwischendurch eine mehr oder weniger vollständige Erholung stattfindet (Rekapillarisation). Entsprechende Untersuchungen wurden bisher noch nicht durchgeführt.

b) Einzeldosis ED

Überschreitet die Summe der maximalen Einzeldosen die physiologisch unbedenkliche Gesamtdosis GD_{max} , kann die zu applizierende Einzeldosis folgendermaßen berechnet werden:

Tabelle 3

SPEZIES	EP _{max}	GD _{max} x 10 ⁵ / kg		MICRO- SPHERES	GRÖSSE [μ]	NEBENWIRKUNGEN	LITERATUR
Hund	0,9	2,7	3 M	15	15	ø	RENMAN et al. /71/
	1,4	5,6	3 M	7-10		nicht explizit erwähnt	LAMBERT et al. /45/
	2,2	10,1	3 M	15		"	MARCUS et al. /55/
	4,7	4,7	3 M	15		"	MARCUS et al. /54/
	0,26	0,26	3 M	50		nicht narkotisierte Tiere! in 55% der Fälle Nystagmus, tonische Kontraktionen, Sal- vation	ROTH et al. /74/
Schaf	0,9	0,9	3 M	50		nicht narkotisierte Tiere! in allen Fällen Nystagmus, tonische Kontraktionen, Konvulsionen, Erbrechen, Defäkation mikroskopisch: Mikroembolien im Gehirn	ROTH et al. /74/
	2,2	10,1	3 M	15		nicht explizit erwähnt	MARCUS et al. /55/
	2,3	6,9	3 M	15		ø	HALES /26/
	5,0	5,0	3 M	15		in 15% der Fälle HF und MAP um 10% vorübergehend erhöht	HALES /27/
	0,4	0,8	3 M	15		ø	WARREN et al. /92/
Kaninchen	0,5	1,0	3 M	15		Filtrationsfraktion der Niere um 6% vermindert	WARREN et al. /92/
	1,3	3,6	3 M	15		Filtrationsfraktion der Niere um 22% vermindert Durchblutung der Niere um 30% vermindert	WARREN et al. /92/
	83,0	166,0	Pharmacia (Dextran)	15		ø	RUTILI et al. /77/

Tabelle 3, Fortsetzung:

SPEZIES	ED _{max}	GD _{max}	MICRO-SPHERES	GRÖSSE [μ]	NEBENWIRKUNGEN	LITERATUR
	x 10 ⁵ / kg					
Katze	15,0	15,0	3 M	15	nicht explizit erwähnt	SKARSTEIN et al. /85/
Miniatur- schwein	0,8	2,4	3 M	15	in 20% der Fälle bei der ersten Injektion MAP und HZV vorübergehend vermindert	FOREMAN et al. /23/
Ratte	2,8	2,8	3 M	15	∅	MALIK et al. /53/
	16,0	32,0	3 M	15	∅	KÄLLSKOG et al. /41/
	0,25	0,75	Pharmacia (Dextran)	15	nicht narkotisierte Tiere! ∅	SVEDMAN /89/
	19,0	19,0	Pharmacia (Dextran)	15	nicht narkotisierte Tiere! Agitation, Hyperventilation Koma	SVEDMAN /89/

Tabelle 3: Indikator-dosis bei verschiedenen Spezies (Anzahl der Partikel).

Soweit nicht ausdrücklich erwähnt, handelt es sich um narkotisierte Versuchstiere. Die Literaturangaben beziehen sich auf das Literaturverzeichnis. Für diese Zusammenstellung wurden ca. 200 Literaturstellen analysiert. Bei einem großen Teil konnten wegen fehlender Angaben (Gewicht der Versuchstiere, injizierte Indikatormenge, Angabe der Indikatormenge in mCi oder cpm) keine vergleichbaren Werte gewonnen werden. Von den verbleibenden Literaturstellen wurden nur diejenigen aufgenommen, bei denen eine höhere Dosis ohne Nebenwirkungen oder eine geringere Dosis mit Nebenwirkungen als der Durchschnitt appliziert wurde. ED_{max} = maximale Einzeldosis, GD_{max} = maximale Gesamtdosis, ∅ = explizite Angabe, daß keine Nebenwirkungen beobachtet wurden.

$$ED = \frac{GD_{\max}}{n} \quad (36)$$

Die Einzeldosen ED müssen nicht für alle Injektionen gleich groß gewählt werden. Insbesondere bei extremen Versuchsbedingungen (sehr große bzw. sehr kleine Durchblutung) können die entsprechenden Einzeldosen reduziert oder erhöht (bis $ED_{\max}$) werden.

c) kleinstes mögliches Probengewicht $G_{\min}$

$$G_{\min} = \left\{ \begin{array}{ll} G_{\text{ORG}(\min)} & \text{für } G_{\text{ORG}(\min)} \leq G_{\text{GS}(\max)} \\ G_{\text{GS}(\max)} & \text{für } G_{\text{ORG}(\min)} > G_{\text{GS}(\max)} \end{array} \right\} \quad (37)$$

Das kleinste mögliches Probengewicht $G_{\min}$ ist entweder durch die Größe eines Organs (z.B. Nebenniere), einer anatomischen oder funktionellen Organstruktur (z.B. Hirnkerne, Papillarmuskel) oder durch die Größe des Probengefäßes des Gammaskpektrometers vorgegeben.

d) kleinstes mögliches Zeitvolumen $Q_{\min}$

$$Q_{\min} = \left\{ \begin{array}{ll} Q_{\text{kap}(\min)} & \text{für } Q_{\text{kap}(\min)} \leq Q_{\text{av}(\min)} \leq Q_{\text{ar}(\min)} \leq Q_{\text{vr}(\min)} \\ Q_{\text{av}(\min)} & \text{für } Q_{\text{kap}(\min)} > Q_{\text{av}(\min)} < Q_{\text{ar}(\min)} \leq Q_{\text{vr}(\min)} \\ Q_{\text{ar}(\min)} & \text{für } Q_{\text{kap}(\min)} \geq Q_{\text{av}(\min)} > Q_{\text{ar}(\min)} < Q_{\text{vr}(\min)} \\ Q_{\text{vr}(\min)} & \text{für } Q_{\text{kap}(\min)} \geq Q_{\text{av}(\min)} \geq Q_{\text{ar}(\min)} > Q_{\text{vr}(\min)} \end{array} \right\} \quad (38)$$

Das kleinste mögliches Zeitvolumen $Q_{\min}$ wird durch Schätzung der Parameter $Q_{\text{kap}(\min)}$, $Q_{\text{av}(\min)}$, $Q_{\text{ar}(\min)}$, $Q_{\text{vr}(\min)}$ nach Gleichung (38) bestimmt und für die Berechnung von $I_{\text{inj}(\text{opt})}$ verwendet. Kann nur der prozentuale Shuntanteil vom HZV geschätzt werden, muß Q_{av} nach Gleichung (29) errechnet werden.

Das Verhältnis f_Q zwischen dem kleinsten Zeitvolumen $Q_{\min}$ in einem Organ oder Gewebe und dem Herzzeitvolumen $Q_{\text{HZV}(\max)}$ ist:

$$f_Q = \frac{Q_{\min} \cdot 1000}{Q_{\text{HZV}(\max)}} \quad (39)$$

Das Verhältnis f_G zwischen dem geringsten Probengewicht $G_{\min}$ und dem Körpergewicht G_{KG} des Versuchstieres ist:

$$f_G = \frac{G_{\min}}{G_{\text{KG}} \cdot 1000} \quad (40)$$

Der Faktor 1000 in den Gleichungen (39) und (40) ist wegen der unterschiedlichen Gewichtseinheiten (g, kg) notwendig.

Das Verhältnis der erforderlichen Indikatormindestmenge $I_{\min}$, die in einer Probe gemäß der geforderten Meßgenauigkeit und dem Vertrauensbereich vorhanden sein muß, zur optimalen Gesamtdosis $I_{\text{inj}(\text{opt})}$ ist f_Q und f_G proportional:

$$\frac{I_{\min}}{I_{\text{inj}(\text{opt})}} = f_Q \cdot f_G \quad (41)$$

Nach Einsetzen von Gleichung (39) und (40) in (41) erhält man:

$$I_{\text{inj}(\text{opt})} = I_{\min} \cdot \frac{Q_{\text{HZV}(\max)} \cdot G_{\text{KG}}}{Q_{\min} \cdot G_{\min}} \quad (42)$$

wobei für

$$Q_{\min} = \left\{ \begin{array}{l} Q_{\text{ar}(\min)} \\ Q_{\text{vr}(\min)} \end{array} \right\} \quad \text{gilt, daß} \quad G_{\min} = 1,$$

da Q_{ar} und Q_{vr} ohne Gewichtsdimension sind. Wird Q_{av} nach

Gleichung (29) berechnet, muß der Shuntfluß erst durch den Faktor 1000 dividiert werden, um die Dimension $[ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}]$ zu erhalten.

Die Dimensionen der einzelnen Parameter aus Gleichung (42) werden im Folgenden noch einmal zusammengefaßt:

$$Q_{HZV(max)} \left[\frac{ml}{min \cdot kg} \right] \qquad G_{KG} [kg]$$

$$Q_{min} \left[\frac{ml}{min \cdot g} \right] \qquad G_{min} [g]$$

Durch Einsetzen der entsprechenden Werte für die Parameter I_{min} , $Q_{HZV(max)}$, Q_{min} , G_{min} und G_{KG} auf der rechten Seite der Gleichung (42) kann man auf einfache Weise die optimale Indikatormenge $I_{inj(opt)}$ errechnen, die erforderlich ist, um unter den ungünstigsten Versuchsbedingungen mindestens I_{min} Indikatorpartikel in einer Probe zu erhalten, ohne daß überschüssiger Indikator injiziert wird.

Bei der Abschätzung der Parameter $Q_{HZV(max)}$, Q_{min} und G_{min} muß einbezogen werden, welchen Einfluß deren Veränderung auf das Ergebnis der Gleichung (42) hat. Um einen Sicherheitsspielraum zu gewinnen, sollte im Zweifelsfall $Q_{HZV(max)}$ größer, Q_{min} und G_{min} dagegen eher kleiner geschätzt werden.

Grundsätzlich steigt mit der Anzahl der Indikatorpartikel in einer Probe auch die Meßgenauigkeit und die Vertrauenswürdigkeit der Messungen (Vertrauensbereich). Eine größere Meßgenauigkeit reduziert die intraindividuelle (Organ- bzw. Gewebeproben) und interindividuelle (Referenzprobe) Variabilität, wodurch die statistische Aussagekraft erhöht, und die Anzahl der Versuchseinheiten teilweise gesenkt werden kann. Insbesondere bei den Referenzproben sollte I_{min} größer gewählt werden, was sich durch Erhöhung der Referenzzeitvolumina Q_{ar} und Q_{vr} meistens erreichen läßt. Bei vielen akuten Experimenten kann der dabei

entstehende Blutverlust entweder durch autologe Retransfusion nach vorheriger Abnahme des Blutes und Ersatz mit kolloidalen Plasmaexpandern oder durch Ersatz mit homologem Blut kompensiert werden.

Bei der Abschätzung der physiologischen Auswirkungen einer bestimmten Indikatordosis ist vorwiegend die Kapillardichte des Zielorgans ausschlaggebend. Z.B. im Herzmuskel beträgt die Dichte ca. 6000 Kapillaren/mm². Unter der Annahme, daß ein Indikatorpartikel jeweils eine Kapillare verschließt, bewirkt eine Indikatorkonzentration von 600000 Partikeln/g Herzmuskelgewebe nur eine 10 %ige Blockade des Kapillarbettes /96/.

Durch Umstellen der Gleichung (42) können verschiedene Parameter berechnet werden, die bei der Versuchsplanung wichtig sind:

a) optimale Indikatormenge $I_{inj(opt)/KG}$ pro kg Körpergewicht:

$$I_{inj(opt)/KG} = \frac{I_{min} \cdot Q_{HZV(max)}}{Q_{min} \cdot G_{min}} \quad (43)$$

b) geringstes Zeitvolumen Q_{min} in einer Organ- oder Gewebeprobe:

$$Q_{min} = \frac{I_{min} \cdot Q_{HZV(max)} \cdot G_{KG}}{I_{inj(opt)} \cdot G_{min}} \quad (44)$$

c) maximales Herzzeitvolumen $Q_{HZV(max)}$:

$$Q_{HZV(max)} = \frac{I_{inj(opt)} \cdot Q_{min} \cdot G_{min}}{I_{min} \cdot G_{KG}} \quad (45)$$

d) geringstes Probengewicht G_{min} :

$$G_{min} = \frac{I_{min} \cdot Q_{HZV(max)} \cdot G_{KG}}{I_{inj(opt)} \cdot Q_{min}} \quad (46)$$

2.2 Radioaktiv markierte Microspheres als Indikator und ihre praktische Anwendung

2.2.1 Physikalische Eigenschaften

Die von RUDOLPH und HEYMANN erstmalig verwendeten Microspheres /75/ werden von der Firma 3M Company, Minnesota, USA hergestellt. Es handelt sich dabei um kleine, schwarze Kugeln aus "carbonized plastic". Die genaue chemische Struktur wurde vom Hersteller bis jetzt nicht bekanntgegeben. Diese TRACER MICROSPHERES^R verhalten sich nach Angaben des Herstellers biologisch vollkommen inert und weisen keine Dissoziation des physikalisch inkorporierten Radionuklids auf.

Das spezifische Gewicht von 1.3 g/ml ist etwas höher als das der Erythrozyten (1.098 g/ml). Die Microspheres sind derzeit in folgenden Größen erhältlich: 7 - 9 μ , 15 μ , 25 μ und 50 μ .

Von der Firma PHARMACIA AB, Uppsala, Schweden, wurden 1975 Microspheres aus 3-dimensional vernetztem Dextran auf den Markt gebracht, bei denen das Radionuklid chemisch durch einen Chelatkomplex (N,N'-bis(carboxymethyl)-triäthylentetramin) an der Oberfläche gebunden ist.

Diese Chelat-Bindung ist jedoch in-vivo biologisch so instabil, daß innerhalb von 3 Tagen bereits 25 % der applizierten Radioaktivität im Urin ausgeschieden werden, wie in eigenen, unveröffentlichten Versuchen gezeigt werden konnte. Die starke Dissoziation des Radionuklids wurde von SVEDMAN bestätigt, der einen Radioaktivitätsverlust von 8.6 % in 24 Stunden beobachtete /89/. Bis 6 Stunden nach der Applikation ist die Bindung hinreichend stabil, der Verlust beträgt ca. 3 % /89/. Wegen der Unbrauchbarkeit für Langzeitversuche konnten sich die TRACER-SEPHADEX^R Microspheres daher nicht durchsetzen, obwohl das spezifische Gewicht von 1.12 g/ml dem der Erythrozyten sehr nahe kommt. Die TRACER-SEPHADEX^R Microspheres werden seit 1978 nicht mehr angeboten.

Die Firma NEW ENGLAND NUCLEAR Company, Boston, Massachusetts, USA, brachte 1976 ebenfalls oberflächenmarkierte Microspheres auf den Markt. Bei den NENTRAC^R Microspheres ist nach Angaben des Herstellers die Stabilität der radioaktiven Markierung durch ein "coating"-Verfahren so gut, daß auch in-vivo praktisch keine Dissoziation stattfindet. Es liegen bis jetzt jedoch weder eigene noch Ergebnisse aus der Literatur vor.

Im weiteren werden die TRACER MICROSPHERES^R der Firma 3M behandelt, über die bereits mehr als 500 Veröffentlichungen vorliegen, und deren Brauchbarkeit in vielen Studien geprüft und bestätigt wurde. Die Bezeichnung "Microspheres" wird im folgenden anstatt der Handelsbezeichnung "3M TRACER MICROSPHERES^R" verwendet.

2.2.2 Aggregationsverhalten

Die Microspheres werden üblicherweise in 10 oder 20 %igem Dextran oder in 0.9 %iger NaCl-Lösung suspendiert zum Anwender versandt. Wenn nicht ausdrücklich anders spezifiziert, wird vom Hersteller 0.05 % TWEEN 80^R zur Vermeidung von Aggregation hinzugefügt. Das Suspensionsvolumen beträgt normalerweise 10 oder 20 ml/mCi.

Nach eigenen Erfahrungen bilden sich bei Suspension in 0.9 %iger NaCl-Lösung häufig größere Aggregate, die sich auch bei nachträglicher Zugabe von TWEEN 80^R und Anwendung des unten beschriebenen Desaggregationsverfahrens nur schwer auflösen lassen. Andererseits konnten wir bei Suspension in Dextran keine wesentliche Verbesserung der Desaggregation durch TWEEN 80^R beobachten. TWEEN 80^R beeinflusst außerdem den Kreislauf und führte in einigen Fällen zu einer drastischen Blutdrucksenkung. Auch HEYMAN et al. warnen vor den Nebenwirkungen des TWEEN 80^R /32/. Wir verzichten daher ebenfalls auf den Zusatz von TWEEN 80^R.

HEYMAN et al. wiesen mit Hilfe der Elektronenmikroskopie nach, daß die Aggregation der Microspheres teilweise durch solide Kunststoffbrücken zwischen den einzelnen Partikeln verursacht wird /32/. Diese Brücken können durch übliche Desaggregationsverfahren

(mechanisches Schütteln, Ultraschall, Scherkrafteinwirkung) nicht aufgelöst werden. Es empfiehlt sich daher, bei persistierenden der Aggregation eine elektronenmikroskopische Kontrolle der Charge durchzuführen.

Zur Desaggregation verwenden wir das Scherkraftverfahren nach HEYMAN et al./32/. Zuerst wird die Ampulle mit der Stammsuspension auf einem mechanischen Mixer ca. 30 sec geschüttelt. Mit einer Plastikspritze, die nur wenig größer ist als das Volumen, welches entnommen wird (1 - 2 ml), wird die gewünschte Indikatormenge aus der Stammsuspension abgezogen. Diese Spritze wird über einen Dreiwegehahn mit einer gleich großen, leeren Spritze verbunden, so daß beide Spritzen senkrecht zueinander stehen. Durch kräftiges Drücken wird die Microspheressuspension in die leere Spritze und wieder zurück befördert. Dieser Vorgang wird ca. fünfzigmal wiederholt. Durch die hohe Strömungsgeschwindigkeit in der kleinen Durchtrittsöffnung des Dreiwegehahns und die 90°-Ablenkung der Strömungsrichtung treten hohe Scherkräfte auf, wodurch die Mehrzahl der Aggregate zerstört wird. Die Apparatur ist in Abb. 2 dargestellt.

Die von vielen Autoren angewandte Desaggregation mit Ultraschall erbringt nach eigener Erfahrung keine Verbesserung im Vergleich zu der oben beschriebenen Technik.

2.2.3 Größenverteilung

Für jede Charge wird vom Hersteller die Größenverteilung angegeben. Verschiedentlich kamen jedoch erhebliche Abweichungen von den Herstellerangaben vor /32, 91/.

Es sollte daher bei jeder Charge die Größenverteilung kontrolliert werden. Zur Bestimmung der Größenverteilung wird eine verdünnte Microspheressuspension in eine Zählkammer nach NEUBAUER eingebracht und der Durchmesser von 100 - 200 Partikeln durch ein Mikroskop mit Okularschraubenmikrometer gemessen. Anschließend wird der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Gleichzeitig wird die Charge auf asphärische und beschädigte Partikel geprüft.

HEYMAN et al. geben für 15 μ -Microspheres folgende Grenzwerte an, bei denen eine Charge noch akzeptiert werden kann /32/:

Abweichung von der vom Hersteller angegebenen mittleren Größe weniger als $\pm 5\mu$, Spannweite zwischen größtem und kleinstem Durchmesser weniger als 10 μ , Anzahl der asphärischen Partikel geringer als 1 %. Erfüllt die Charge diese Anforderungen nicht, muß sie beim Hersteller reklamiert werden.

2.2.4 Radioaktivitätsverlust und Kontamination

Nach Angaben des Herstellers sind die Microspheres sowohl in-vitro als auch in-vivo stabil, lediglich beim Radionuklid 125-J werden geringe Mengen freigesetzt /32, 91/. Bei Radionukliden mit langer Halbwertszeit (57-Co, 109-Cd, 65-Zn, 54-Mn) kann durch die Einwirkung der ionisierenden Strahlung eine chemische Veränderung der Kunststoffmasse auftreten, wodurch das Radionuklid teilweise freigesetzt wird.

Von WARREN und LEDINGHAM wurde in einem Fall eine Kontamination einer Charge mit einem weiteren Nuklid beobachtet /91/. Es empfiehlt sich daher, bei jeder Charge den Überstand der Suspensionsflüssigkeit auf Radioaktivität zu überprüfen. Bei Radionukliden mit langer Halbwertszeit sollte diese Prüfung während der Lagerungsperiode in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Zur Bestimmung freigesetzter Radioaktivität werden ca. 0.5 ml des Überstandes aus der Ampulle mit der Stammsuspension abpipetiert, zweimal über einen Filter gegeben, dessen Porengröße so gewählt ist, daß mit Sicherheit eventuell beigemengte Microspheres zurückgehalten werden, und anschließend im Gammaskpektrometer gemessen.

2.2.5 Radioaktive Dotierung

Als "radioaktive Dotierung" wird im folgenden die Anzahl der Impulse r bezeichnet, die e i n Microsphere in einer Minute

in einem bestimmten Meßgerät erzeugt.

Die Bestimmung der radioaktiven Dotierung wird bei uns etwas modifiziert nach HEYMAN et al. vorgenommen /32/. Ein quadratisches Stück Millimeterpapier mit einer Kantenlänge von ca. 18 mm wird so ausgeschnitten, daß sich ein Beobachtungsfeld von 1 cm^2 , hervorgehoben durch die etwas stärker konturierte 1 cm - Linie, genau in der Mitte befindet. Das Millimeterpapier wird an den Rändern mit Tesafilm auf einen Glasobjektträger geklebt. Das Beobachtungsfeld darf jedoch nicht mit Tesafilm bedeckt werden. Mit einem nicht wasserlöslichen Rotstift wird ein Kreis mit einem Durchmesser von ca. 1 cm in das Beobachtungsfeld gezeichnet.

In den Beobachtungskreis werden ca. $5 \mu\text{l}$ Microspheressuspension aufgetragen. Nach einer Trocknungszeit von etwa 15 min (bei 37°C) bildet das Dextran eine lackartige Schicht, in der die Microspheres eingeschlossen sind. Die Zählung der Partikel erfolgt entweder im Auflicht- oder im Durchlichtmikroskop. Die Vergrößerung wird so gewählt, daß mehrere 1 mm^2 -Felder übersehen werden können. Bei jedem Feld muß durch Brennpunktverstellung die Dextranschicht über die ganze Dicke schichtweise fokussiert werden, da die Microspheres darin räumlich verteilt sind. Bei der Zählung mit fester Brennpunkteinstellung werden erfahrungsgemäß die tiefer oder oberflächlicher liegenden Partikel häufig übersehen, da sie nicht scharf abgebildet werden. Jedes Präparat wird dreimal ausgezählt und der arithmetische Mittelwert aus den drei Zählungen gebildet.

Pro Charge sollten mindestens 200 - 400 Microspheres gezählt werden. Je nach der Ausgangskonzentration der Stammsuspension muß diese schrittweise mit Dextran verdünnt werden, bis eine Konzentration von 40 - 80 Partikeln/ μl erreicht ist.

Nach der Zählung wird das Beobachtungsfeld mit einem Skalpell ausgeschnitten, in ein Probenröhrchen eingelegt und im Gamma-spektrometer gemessen.

Ein Präparat als Beispiel ist in Abb. 3 dargestellt.

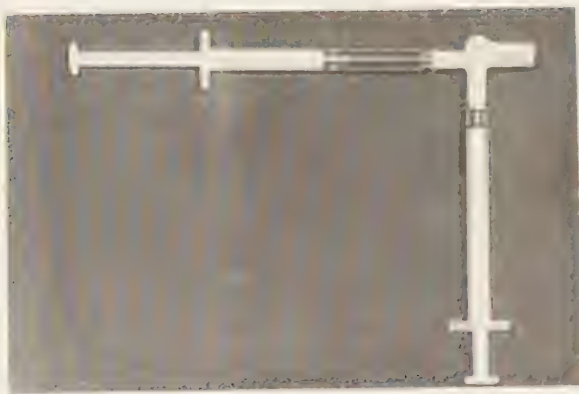


Abbildung 2: Vorrichtung zur Desaggregation der Microspheres durch Scherkräfteinwirkung.

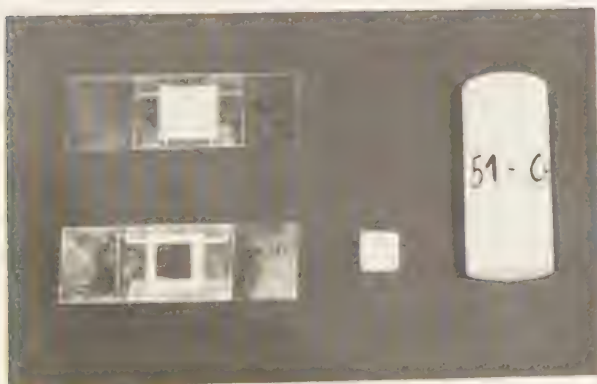


Abbildung 3: Präparat zur Bestimmung der radioaktiven Dotierung
Bei einem Präparat wurde das Beobachtungsfeld ausgeschnitten.
Daneben befindet sich ein Probenröhrchen.

2.2.6 Praktische Bestimmung der Indikatorordosis

Da die Anzahl der Indikatorpartikel, die injiziert werden soll, nicht direkt meßbar ist, erfolgt die Bestimmung der Indikatorordosis in der Praxis mit Hilfe der radioaktiven Dotierung. Zuerst muß jedoch das Volumen der Stammsuspension ermittelt werden, das ungefähr die gewünschte Indikatormenge enthält.

Die Anzahl der Microspheres in der Stammsuspension kann aus den Angaben des Herstellers geschätzt werden. Das Suspensionsvolumen V_s und die spezifische Aktivität A sind für jede Charge auf der Flasche angegeben. Aus der Begleitbroschüre kann zusätzlich entnommen werden, wieviele Partikel einem Milligramm Microspheres entsprechen. Die Anzahl N der Partikel/mg ist ein ungefährender Mittelwert und für jede Größe unterschiedlich.

Die Berechnung des Volumens V_{inj} der Stammlösung, in dem die zu applizierende Indikatormenge $I_{inj(opt)}$ ungefähr enthalten ist, erfolgt nach:

$$V_{inj} = \frac{I_{inj(opt)} \cdot V_s \cdot a}{N \cdot 1000 \cdot A} \quad (47)$$

wobei V_{inj} = Volumen der Stammsuspension, in dem $I_{inj(opt)}$ Indikatorpartikel enthalten sind [ml]
 V_s = Gesamtvolumen der Stammsuspension [ml]
 $I_{inj(opt)}$ = zu applizierende Indikatormenge
 A = Gesamtaktivität der Stammsuspension [mCi]
 a = spezifische Aktivität der Stammsuspension [$\text{mCi} \cdot \text{g}^{-1}$]
 N = Anzahl der Indikatorpartikel/mg Microspheres [mg^{-1}]

Der Faktor 1000 im Nenner ist wegen der unterschiedlichen Gewichtsdimensionen (mg, g) bei a und N erforderlich.

Da es sich bei N nur um eine approximative Angabe handelt, und außerdem Fehler durch Restvolumina in der Entnahmespritze auftreten, muß $I_{inj(opt)}$ kontrolliert werden. Die Kontrolle wird mit Hilfe der radioaktiven Dotierung r durchgeführt:

$$I_{inj(ber)} = \frac{A_{inj}}{r} \quad (48)$$

wobei $I_{inj(ber)}$ = berechnete Indikatorordosis
 A_{inj} = Aktivität von V_{inj} [cpm]
 r = radioaktive Dotierung [cpm]

Eine ausführliche Beschreibung der Messungen am Gammaskpektrometer erfolgt im zweiten Teil.

Bei größeren Differenzen zwischen $I_{inj(opt)}$ und $I_{inj(ber)}$ ($> 5 - 10 \%$) muß V_{inj} entsprechend erhöht oder erniedrigt werden.

2.2.7 Injektionsapparatur

Die Injektion der Microspheressuspension mit Einmalspritzen aus Kunststoff ist die einfachste Art der Applikation, hat jedoch verschiedene Nachteile:

a) Homogene Mischung der Microspheressuspension

Die Injektionsspritze kann zwar v o r der Injektion auf einen mechanischen Schüttelmixer aufgesetzt werden, ein kontinuierliches Schütteln w ä h r e n d der Injektion ist jedoch nicht möglich. Daher kann es, insbesondere bei unvorhergesehenen Verzögerungen, zu einer Sedimentation der Microspheres in der Spritze kommen.

b) Restaktivität in der Spritze

Bei der Injektion bleibt regelmäßig eine beachtliche Menge der Microspheressuspension in der Spritze zurück (durchschnittlich 20 - 30 % nach eigenen Beobachtungen). Dabei spielt die Art der

Beschickung der Injektionsspritze keine Rolle. Bei der Injektion mit überstehender Luftblase werden zwar keine Microspheres im Spritzenkonus zurückgehalten, wie bei der Injektion ohne Luftblase, aufgrund des Dextrangehaltes entsteht jedoch beim Schüttern Schaum, der wegen der Gefahr der Luftembolie nicht injiziert werden kann und ebenfalls in der Spritze zurückbleibt. Bei Spritzen mit Gummikolben muß außerdem damit gerechnet werden, daß durch die elektrostatische Aufladung des Gummis zusätzlich Microspheres am Kolben hängen bleiben.

c) Bolusinjektion

Wegen des begrenzten Probenvolumens und der Zählgeometrie des Gammaspektrometers darf das Injektionsvolumen gewöhnlich 5 ml nicht übersteigen. Wird aber eine stark konzentrierte Microspheressuspension in den linken Ventrikel injiziert, besteht bei ungünstiger Katheterlage (aortenklappennah) die Gefahr, daß auf der Höhe des Abgangs der Koronararterie bzw. der Arterien der oberen Extremitäten und des Kopfes noch keine homogene Vermischung der Microspheres mit dem Blut stattgefunden hat, wodurch die Durchblutungsmessungen in diesen Bereichen unzuverlässig werden.

Bei den eigenen Versuchen wurde daher mit geringen Modifikationen die Injektionstechnik von HEYMAN et al. angewandt /32/. Die Injektionskammer (Abb. 4) ist aus Glas gefertigt und in ihrer Größe so bemessen, das sie exakt in ein Probenröhrchen des Gammaspektrometers paßt. Ein- und Auslaßstutzen sind in unterschiedlicher Höhe an der Kammer angesetzt, und zwar so, daß der Übergang von der Kammer in den Auslaßstutzen am tiefsten Punkt liegt, wenn diese um 180° gedreht wird.

Bei der Vorbereitung der Injektionskammer wird zuerst das entsprechende Volumen V_{inj} eingefüllt, indem der Inhalt beider Spritzen der Desaggregationsvorrichtung injiziert wird. Der Microspheresverlust ist dabei gering, da durch beide Spritzen mehrmals Luft hindurchgedrückt wird, um einen Konusrückstand zu vermeiden.

Nach der Messung im Gammaspektrometer zur Berechnung von $I_{inj(ber)}$ wird die Injektionskammer bis auf ca. zwei Drittel mit 0.9 %iger NaCl-Lösung aufgefüllt.

Kurz vor der Injektion werden zwei ca. 10 cm lange Silikonschläuche mit entsprechenden Anschlüssen für den Katheter und die Spülspritze auf den Aus- bzw. Einlaßstutzen der Kammer aufgesteckt. Die Schläuche werden vor dem Aufstecken mit 0.9 %iger NaCl-Lösung gefüllt und mit Klemmen abgeklemmt. Die Spülspritze wird mit dem entsprechenden Volumen (siehe unten) 0.9 %iger NaCl-Lösung und einer Luftblase gefüllt. Damit ist die Injektionsapparatur vorbereitet.

Das Volumen, das bei einer Injektion insgesamt verabreicht wird, muß nach dem zu erwartenden Herzzeitvolumen bemessen werden. Bei den eigenen Versuchen wurde etwa 1 % des HZV über 30 sec injiziert, so daß sich das gemessene HZV um ca. 2 % erhöhte. Diese injektionsbedingte Erhöhung des HZV liegt unterhalb der absoluten Meßgenauigkeit und kann daher akzeptiert werden. Wäre beispielsweise bei einem 20 kg schweren Hund ein HZV von ca. 2500 ml/min zu erwarten, müßten 25 ml injiziert werden. Da das Suspensionsvolumen in der Kammer etwa 5 ml beträgt, wäre das Spülvolumen 20 ml. Das Volumen der Luftblase in der Spülspritze sollte etwa ein Drittel der Spülflüssigkeit betragen, was im obigen Fall etwa 10 ml entspricht.

Nachdem der Inhalt der Injektionskammer mindestens 30 sec auf einem mechanischen Schüttelmixer homogen suspendiert wurde, wird der Auslaßstutzen an den Injektionskatheter und der Einlaßstutzen an die Spülspritze angeschlossen. Dann werden beide Schläuche durch Entfernen der Klemmen, und der Katheter geöffnet. Die Injektionskammer wird auf den Kopf gestellt und die Spülspritze mit dem Konus nach unten gehalten. Die Spülflüssigkeit wird langsam in die Kammer injiziert und vermischt sich dort unter ständiger Verdünnung mit der Microspheressuspension, die gleichzeitig über den Injektionskatheter in den Kreislauf gelangt. Durch die beiden Luftblasen in der Kammer und in der Spülspritze wird der häufig etwas unregelmäßige Kolbenvorschub gedämpft und dadurch eine sehr gleichmäßige Infusion der Microspheres erreicht.

Gegen Ende der Infusion wird unter nachlassendem Druck auf den Spritzenkolben die Flüssigkeitssäule im durchsichtigen Silikon-schlauch unter visueller Kontrolle solange vorwärts gedrückt, bis das Katheteransatzstück erreicht ist, und dann der Katheter sofort geschlossen. Nach dem Abnehmen der Injektionskammer wird der Katheter mit etwa 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durch-gespült.

Während der Injektion wird die Kammer ständig leicht geschüttelt, so daß an den Wänden haftende Microspheres abgespült werden. Die Restaktivität in der Kammer und den Ansatzschläuchen ist dadurch sehr gering (normalerweise $< 5\%$). Durch das Schütteln wird außerdem erreicht, daß die Microspheressuspension sehr homogen ist. Wegen der starken Verdünnung gegen Ende der Injek-tion besteht keine Gefahr, daß beim anschließenden Durchspritzen des Katheters ein Indikatorbolus in den Kreislauf gelangt. Eine Luftembolie ist bei sorgfältiger Technik praktisch ausge-schlossen.

Die Injektionskammern können beliebig oft verwendet werden, je-doch nach Möglichkeit immer für dasselbe Radionuklid. Nach jedem Gebrauch werden die Kammern mit Reinigungslösung ausgespült, getrocknet, und die Restaktivität im Gammaskpektrometer kontrolliert.

2.2.8 Referenzprobenapparatur und -technik

Die Referenzprobenapparatur besteht aus einer Infusionspumpe und einer Spritze, die an der Infusionspumpe befestigt wird (Abb. 5). Die Pumpe muß in zwei Richtungen arbeiten, nämlich "vorwärts" (= Injektion) und "rückwärts" (= Aspiration) . Außerdem müssen verschiedene Vorschubgeschwindigkeiten einstellbar sein.

Wir verwenden eine Präzisionspumpe, Modell 901, der Firma HARVARD APPARATUS, Millis, Massachusetts, USA, mit zwei Spritzenhalterun-gen und dazu passende 30 ml - Glasspritzen.

Die Vorschubgeschwindigkeit und damit das Referenzzeitvolumen werden nach Gleichung (38) unter Berücksichtigung des HZV, des

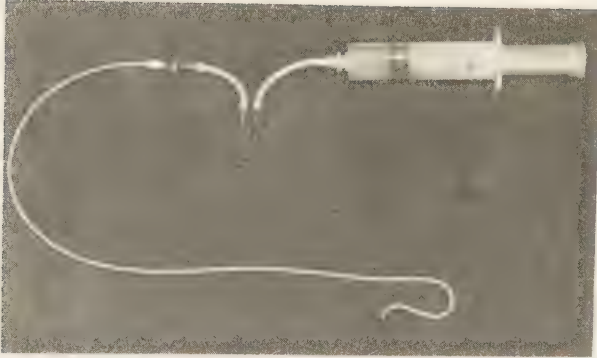


Abbildung 4: Injektionsapparatur. Auf der linken Seite befindet sich der Injektionskatheter.

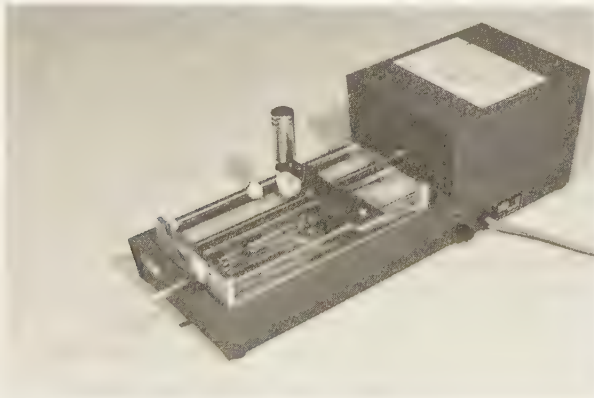


Abbildung 5: Referenzprobenvorrichtung. An der Spritze ist der Katheter für die arterielle Referenzprobe befestigt.

Körpergewichtes und der Indikatormindestmenge bestimmt. Bei den eigenen Versuchen wurde für Hunde mit einem Gewicht von 20 kg ein Referenzzeitvolumen von ca. 10 ml gewählt. Bei einem HZV von 2500 ml/min und einer Indikator-dosis von 100000 Partikeln/kg Körpergewicht entspricht dies 0.4 % des HZV und 8000 Indikatorpartikeln in der Referenzprobe. Auch bei einer Erhöhung des HZV auf das Doppelte enthält die Referenzprobe noch 4000 Partikel, wodurch eine Genauigkeit von 5 % mit 99 % Vertrauenswahrscheinlichkeit (= 2742 Partikel) mit Sicherheit erreicht wird.

Die Infusionspumpe muß für die Vorschubgeschwindigkeit und die Spritzen, die beim Versuch verwendet werden, geeicht sein. Bei der Eichung wird exakt eine Minute lang Wasser über einen Schlauch aus einem Vorratsgefäß in die Spritze aufgezogen. Die Spritze wird zuerst leer und dann nach dem Aufziehen gewogen. Eine Korrektur für die geringere Dichte des Wassers bei Raumtemperatur wird nicht vorgenommen, da der Fehler von ca. 0.2 % unterhalb der Meßgenauigkeit der Waage liegt. Die Gewichts-differenz wird daher ohne weitere Korrektur in Volumeneinheiten ($\text{cm}^3 \rightarrow \text{ml}$) umgewandelt. Insgesamt wird die Eichung fünfmal wiederholt, und daraus der Mittelwert für das Referenzzeitvolumen gebildet.

Zwei Punkte müssen bei Beginn der Eichung beachtet werden:

- a) Zwischen Kolben und Glaswand der Spritze muß sich ein rundum geschlossener Wasserfilm befinden, um ein retrogrades Ansaugen von Luft zu verhindern.
- b) Der Schlauch zwischen Spritze und Vorratsgefäß muß vollständig mit Wasser gefüllt sein.

Bei der Anwendung im Versuch muß ebenfalls zuerst der Zwischenraum zwischen Kolben und Glaswand mit Wasser benetzt werden, bevor die Spritze auf die Infusionspumpe montiert wird. Kurz vor der Microspheresinjektion wird der Katheter angeschlossen, geöffnet und mit der Pumpe probeweise Blut angesaugt. Die Probeansaugung ist äußerst wichtig, da es immer wieder vorkommt, daß der Katheter durch einen Thrombus ganz oder teilweise verschlossen ist, oder daß die Katheterspitze an der Wand des Gefäßes anliegt.

Wenn dann die Referenzprobe während der Indikatorinjektion zu spät oder unregelmäßig aufgezogen wird, muß die Messung verworfen werden, da die Konzentrationszeitkurve des Indikators unvollständig bzw. ungleichmäßig erfaßt wird. Nach erfolgreicher Probeansaugung wird das Blut in der Spritze wieder in den Katheter zurückinjiziert. Damit ist die Referenzprobenapparatur vorbereitet.

Die arterielle Referenzprobe wird bei unseren Versuchen über 125 sec aufgezogen, und zwar 5 sec vor bis 120 Sekunden nach Beginn der Microspheresinjektion. Unter normalen Umständen befinden sich bereits nach 60 sec ca. 99 % der anteilmäßigen Indikatormengen in der Referenzprobe /11/. Bei Zuständen verminderter kardialer Auswurfleistung (Schock, kardiopulmonaler Bypass, PEEP-Beatmung etc.) kann sich jedoch die Passagezeit des Indikators erheblich verlängern. Daher empfiehlt BUCKBERG, die arterielle Referenzprobe über mindestens 3 min zu sammeln /11/. Wegen des relativ hohen Blutverlustes, insbesondere bei wiederholten Microspheresinjektionen, läßt sich diese Forderung nicht immer erfüllen. Da wir bei eigenen Untersuchungen nach 120 sec keine meßbaren Indikatormengen im Referenzprobenkatheter nachweisen konnten, scheint diese Zeitspanne auch bei 50 % vermindertem HZV ausreichend zu sein.

Bei der venösen Referenzprobe hingegen ist eine wesentlich längere Sammelzeit erforderlich. Die Indikatorpartikel müssen einen größeren Weg zurücklegen, wobei die Strömungsgeschwindigkeit kontinuierlich abnimmt. Zusätzlich wird durch den Unterschied der Wegstrecken zu den einzelnen Organen (zentral - peripher) eine Abflachung und Streckung der Konzentrationszeitkurve bewirkt. Aus diesen Überlegungen heraus muß die Sammelzeit umso länger sein, je weiter proximal auf der venösen Seite die Referenzprobe entnommen wird. Auch hier muß ein Kompromiß zwischen einer möglichst langen Sammelzeit einerseits und einem geringstmöglichen Blutverlust andererseits gefunden werden. Unter normalen Voraussetzungen ziehen wir die venöse Referenzprobe mindestens über 3 min ab. Dabei wurde im Katheter nach Beendigung der Sammelzeit keine meßbare Aktivität gefunden. Im Zweifelsfall muß der Katheterinhalt in einem separaten Probenröhrchen mitgemessen werden, um sicherzugehen, daß

die gesamte venöse Konzentrationszeitkurve erfaßt wurde.

Nach Beendigung der Sammelzeit wird der Katheter mit heparinierter physiologischer Kochsalzlösung durchgespritzt und geschlossen. Die Referenzprobe wird auf eine entsprechende Anzahl Probenröhrchen verteilt. Die Spritze wird mit physiologischer Kochsalzlösung einmal sorgfältig gespült und die Spülflüssigkeit ebenfalls in Probenröhrchen abgefüllt. Bei dieser Prozedur gelangen etwa 99 % der Indikatormenge in die Probenröhrchen, so daß wir auf weitere Spülungen verzichten. Die Spritze wird dann unter fließendem Wasser nochmals gereinigt und ist anschließend für weitere Referenzproben einsatzbereit.

2.2.9 Katheterisierung

Zur Durchführung von Durchblutungsmessungen mit radioaktiv markierten Microspheres sind wenigstens zwei Katheter erforderlich, nämlich ein Injektionskatheter und ein Katheter für die arterielle Referenzprobe. Wir benutzen thermoplastische Polyäthylenkatheter mit ausreichend großem Lumen, um übermäßige Druck- oder Zugkräfte bei der Injektion bzw. beim Abziehen der Referenzprobe zu vermeiden.

Wir injizieren die Microspheres grundsätzlich in den linken Vorhof. Der Injektionskatheter hat eine U-förmig gebogene Spitze mit einem Krümmungsradius von 1.5 cm und einer Schenkellänge von ca. 5 cm. Der kurze Schenkel ist so gebogen, daß er etwas aus der Ebene des "U" herausragt und gleichzeitig zum langen Schenkel hin konvergiert. Der kleinste Abstand der beiden Schenkel beträgt etwa 2 cm. Die Spitze des kurzen Schenkels ist auf eine Länge von ca. 1 cm halbseitlich vom langen Schenkel weggebogen und mit mehreren seitlichen Löchern versehen. Alle oben angegebenen Maße gelten für Hunde mit einem Gewicht von 15 - 25 kg. Die Katheter (Abb. 4) werden selbst angefertigt. Der Katheter wird über einen starren Führungsdraht entsprechend gebogen, durch Eintauchen in ein Wasserbad mit 95°C thermoplastisch geformt und anschließend in kaltem Wasser fixiert.

Der Katheter wird in Rückenlage von der rechten a. carotis aus eingeführt. Eine einseitige Carotisligatur beeinflusst die Hirndurchblutung beim Hund nicht. Wir konnten keine Seitendifferenz der Durchblutung nach Carotisligatur feststellen. Durch einen Führungsdraht gestreckt wird der Katheter unter Bildwandlerkontrolle bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Üblicherweise genügt es, den Katheter ein paarmal kurz vor- und zurückzuschieben (evtl. unter leichter Drehung), um die Aortenklappe zu überwinden. Sobald der Katheter im linken Ventrikel angelangt ist, wird der Hund um ca. 60° auf die rechte Seite gedreht und umgelagert. Dadurch wird erreicht, daß die durch die Herzspitze und die Mittelpunkte der Aorten- bzw. Mitralklappe definierte Ebene nahezu senkrecht zum Röntgenstrahlbündel verläuft und plan projiziert wird. Der Führungsdraht wird nun bis zum ersten Drittel der U-Krümmung (vom langen Schenkel aus gesehen) zurückgezogen. Beim weiteren Vorschieben schlägt der Katheter um und nimmt dabei seine ursprüngliche U-Form wieder an. Durch entsprechende Drehung des Katheters wird die Spitze auf die Mitralklappe gerichtet. Durch leichtes Vor- oder Zurückschieben der starren Spitze des Führungsdrahtes in die U-Krümmung kann die Abspreizung des kurzen Schenkels exakt eingestellt werden. Bei richtiger Positionierung der Spitze genügt ein kurzes Zurückziehen des Katheters während der Diastole, um den kurzen Schenkel durch die Mitralklappe in den linken Vorhof gleiten zu lassen. Wenn sich bei der optischen Kontrolle durch leichtes Drehen des Katheters die Lage der Spitze nur unwesentlich ändert, liegt der Katheter mit großer Wahrscheinlichkeit im linken Vorhof. Durch den Drehversuch gelingt es in den meisten Fällen sogar, den abgewinkelten Teil der Spitze in eine der Pulmonalvenen einzuführen (vorwiegend v. pulmonalis inf.). Nach dem Herausziehen des Führungsdrahtes wird die Lage des Katheters endgültig durch Druckmessung verifiziert.

Bei sorgfältiger Technik und ausreichender Erfahrung dauert die Katheterisierung des linken Vorhofes in der beschriebenen Weise durchschnittlich 5 - 10 min, im Einzelfall maximal 20 min. Herzrhythmusstörungen, insbesondere Extrasystolen treten in etwa

30 % der Fälle auf, verschwinden jedoch wenige Minuten nachdem der Katheter in der endgültigen Lage liegt. Die Ursache für die Herzrhythmusstörungen ist eine vorübergehende mechanische Irritation des Reizleitungssystems, die wegfällt, sobald der kurze Schenkel im Vorhof ist, da dann kein Kontakt zur Ventrikelwand mehr besteht. Bei mehr als 40 LA-Katheterisierungen mußte kein einziger Versuch wegen persistierender Herzrhythmusstörungen abgebrochen werden; bei einem Tier wurde die a. carotis perforiert. Für Langzeitversuche und solche am wachen Tier kann der Katheter subkutan zum Nacken geführt und bei Bedarf unter Lokalanästhesie freigelegt werden.

Wir bevorzugen die retrograde Katheterisierung des linken Vorhofes wegen ihrer Einfachheit und Sicherheit bei minimaler Belastung des Versuchstieres. Die in der Literatur oft beschriebene direkte Implantation des Katheters in den linken Vorhof über eine linksseitige Thorakotomie nehmen wir bei Akutversuchen wegen der starken Traumatisierung nicht vor. Auch das zweizeitige Vorgehen, bei dem der Versuch 1 - 2 Wochen nach der Implantation stattfindet, und die Implantation bei Langzeitversuchen wenden wir wegen der hohen Infektionsrate, der häufig auftretenden Thrombosierung des Herzhohls und der Aufwendigkeit des Verfahrens nicht an.

Der Katheter für die arterielle Referenzprobe wird bei unseren Versuchen in die linke a. femoralis eingeführt und bis zum proximalen Drittel der a. iliaca communis vorgeschoben.

PHIBBS und DONG zeigten, daß sich die Microspheres mit wachsender Größe zunehmend in den zentripetalen Bereichen des Blutstromes anordnen /67/. Die räumliche Häufigkeitsverteilung der Microspheres entspricht einem Rotationsparaboloid, ähnlich dem "Geschwindigkeitsprofil" in einem Rohr mit laminarer Strömung. Dieser Effekt ist umso ausgeprägter, je größer die Strömungsgeschwindigkeit ist.

Im Falle der aorta abdominalis ist der Durchmesser des Katheters klein im Vergleich zum Durchmesser des Gefäßes. Daher kann die exakte Lage der Katheterspitze im Lumen des Gefäßes nicht kontrolliert werden. Es ist nicht vorhersagbar, aus welchem Bereich des

parabelförmigen "Häufigkeitsprofils" die Referenzprobe gewonnen wird: bei wandständiger Lage wird eine geringere Indikatormenge abgesaugt als bei zentraler Lage. Aus diesem Grund ist es vorteilhaft, wenn die Spitze des Katheters in einem Gefäß liegt, dessen Lumen so bemessen ist, daß eine reproduzierbare Lage der Katheterspitze bezüglich des Gefäßquerschnittes erreicht wird. Bedingt durch die relativ lange Strecke zwischen Injektions- und Meßort (Herz - a. iliaca com.) ist auch bei ventrikulärer Applikation eine homogene Vermischung der Microspheres am Entnahmeort der arteriellen Referenzprobe gewährleistet. An der Bifurkation der aorta abdominalis teilt sich das ankommende Zeitvolumen, begünstigt durch die spitzwinklige Aufzweigung, gleichmäßig auf, wodurch die Microspheres auch bei bevorzugt axialer Konzentration proportional zu den abzweigenden Zeitvolumina in die aa. iliaca communes gelangen. Das Risiko und Ausmaß eines systematischen Fehlers bei der Referenzprobe kann durch sorgfältige Wahl der Lage der Katheterspitze erheblich vermindert werden.

Bei der Katheterisierung des venösen Schenkels zur Gewinnung von Referenzproben für die Shuntberechnung gilt prinzipiell das Gleiche wie für die arterielle Referenzprobe. Die zentralvenöse Referenzprobe gewinnen wir nicht aus dem rechten Vorhof oder Ventrikel, sondern über einen SWAN-GANZ-Katheter aus einer Pulmonalarterie, um sicherzugehen, daß eine homogene Vermischung der Shuntfraktionen aus v. cava superior und inferior und aus dem Koronarsinus stattgefunden hat.

2.2.10 Entnahme und Aufbereitung der Organ- bzw. Gewebeproben

Nach Beendigung des Versuches wird das Versuchstier getötet. Entsprechend der Fragestellung des Experimentes werden Organproben entnommen und für die Zählung im Gammaskpektrometer in Probenröhrchen abgefüllt.

Zur Umrechnung auf die Dimension $[ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}]$ ist eine genaue Gewichtsbestimmung erforderlich. Wir verwenden dafür eine elektronische Waage PL 200 mit Drucker (METTLER WAAGEN GmbH, Gießen, BRD). Die Probenröhrchen werden unmittelbar vor und nach

dem Abfüllen gewogen. Die Gewichts Differenz (= Probengewicht) wird auf dem Drucker ausgegeben.

Bei der Präparation muß darauf geachtet werden, daß die Organ- bzw. Gewebeproben von allem anhängenden Fremdgewebe (Binde-, Fettgewebe) befreit werden, da sonst über den Parameter "Gewicht" ein falscher Durchblutungswert errechnet wird. Darm- und Mageninhalt müssen sorgfältig abgewaschen werden. Auch ein nachträglich veränderter Wassergehalt kann das Gewicht der Proben verfälschen. Hier sind vor allem zu langes Waschen, längeres Stehen an der Luft und anhaftendes Blut zu nennen. Wir tupfen daher grundsätzlich evtl. anhaftende Flüssigkeit ab und bedecken die Proben bei längerem Stehen mit feuchter Gaze.

Die Größe der Organproben ist teilweise von der absoluten Größe des betreffenden Organs oder aber vom Fassungsvermögen der Probenröhrchen abhängig. Als dritter Faktor kommt die Zählgeometrie des Gammasktometers hinzu, da aufgrund der räumlichen Verhältnisse zwischen Szintillationskristall und Strahlenquelle nur bis zu einer bestimmten Füllhöhe eine konstante Zählrausbeute zu erwarten ist. Dieses Thema wird im zweiten Teil ausführlich behandelt.

Die Entnahme von ca. 250 Organproben ist mit erheblichem Aufwand verbunden. Es hat sich daher bei uns folgender organisatorische Ablauf bewährt: Im Sektionssaal wird an insgesamt 4 Tischen gleichzeitig gearbeitet. Am ersten Tisch wird die Grobsektion durchgeführt. Die entnommenen, ganzen Organe werden auf dem zweiten Tisch nach einem Schema auf gekennzeichnete Plätze abgelegt. Dort werden die Organe gewogen und weiter aufbereitet (z.B. Entfernung von Magen- bzw. Darminhalt). Am dritten und evtl. einem zusätzlichen Tisch wird die Feinpräparation vorgenommen. Die Einzelproben werden auf spezielle Präparationsblätter in die dafür vorgesehenen Felder abgelegt und mit feuchter Gaze bedeckt. Am vierten Tisch werden die Proben schließlich gewogen und abgefüllt.

Bereits bei der Versuchsplanung wird ein Probenentnahmeschema, versehen mit einer Zeichnung, erstellt, bei dem jede Gewebeprobe

topographisch eingezeichnet und mit Name und Nummer beschriftet ist. Dieselben Probennamen und -nummern werden auch auf den Präparationsblättern verwendet. Zusätzlich sind auf den Präparationsblättern auch die Nummern der Probenröhrchen aufgeführt, in die die Gewebeproben abgefüllt werden.

Durch diesen Organisationsablauf konnte eine spürbare Zeitersparnis (250 Proben ca. 2 Stunden bei 4 - 5 Arbeitskräften) erzielt, und die Verwechslung von Organproben weitgehend ausgeschlossen werden. Durch die exakte topographische Definition der Probenentnahme und das Probenidentifizierungsschema trat trotz Personalfluktuations kein Qualitätsverlust bezüglich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auf.

2.3 Zusammenfassung des ersten Teiles

Im ersten Teil wird die Messung der Durchblutung mit nichtlöslichen, korpuskulären Indikatorpartikeln behandelt.

Zunächst werden die theoretischen Grundlagen erörtert. Es werden die allgemeinen Bedingungen definiert, die der Indikator erfüllen muß. Die Indikatorverdünnungskurve wird vorgestellt und relevante Aspekte der formalen Analyse der zugrundeliegenden mathematischen Funktion werden aufgezeigt. Die Bestimmung von Zeitvolumina mit Hilfe eines Indikators wird aus der Volumenbestimmung ruhender Flüssigkeiten abgeleitet. Daraus folgend wird die Konzentrationszeitkurve und ihr Integral definiert.

Zur Vereinfachung bei Auswertung der Konzentrationszeitkurve wird die Referenzzeitvolumenmethode eingeführt, beschrieben und ihre Vorteile erörtert. Die Berechnung des HZV, der kapillaren Durchblutung, des arteriovenösen Shunts bzw. Shuntflusses und der shuntkorrigierten Durchblutung wird dargestellt und mathematisch abgeleitet. An Hand der statistischen Verteilung der Indikatorpartikel im Gewebe wird der Zusammenhang zwischen Indikator-dosis und Genauigkeit bzw. Vertrauenswürdigkeit einer Messung dargestellt. Die für die Höhe der Indikator-dosis maßgeblichen Parameter werden definiert, ihre Beziehungen zueinander untersucht und eine allgemeine Formel zur Ermittlung der optimalen Dosis wird angegeben.

Radioaktiv markierte Microspheres werden als Indikator vorgestellt. Ihre physikalischen Eigenschaften, Aggregationsverhalten, Größenverteilung, Stabilität der Markierung und evtl. Kontamination werden untersucht. Der Begriff der "radioaktiven Dotierung" wird eingeführt. Die praktische Bestimmung der radioaktiven Dotierung und der Indikator-dosis werden erläutert. Es folgt eine Beschreibung und vergleichende Wertung der Injektionstechnik mit speziellen Kammer. Die praktische Durchführung der Referenzzeitvolumentechnik und die versuchsspezifischen Anforderungen an sie werden behandelt. Die Art der Katheterisierung des linken Vorhofs (Microspheresinjektion) und der a. femoralis (Referenzprobe) werden beschrieben und begründet. Abschließend wird die Technik der Organ-

entnahme und -aufbereitung, und der Organisationsplan zur Optimierung des Ablaufes erläutert.

Im folgenden ist eine Zusammenstellung derjenigen Parameter aufgeführt, die erforderlich sind, um eine oder mehrere Zielgrößen zu berechnen. Die Bezeichnungen beziehen sich auf die schematische Darstellung der Methodik zur Messung verschiedener Durchblutungsgrößen mit Microspheres in Abb. 6.

a) Messung der prozentualen Verteilung des HZV:

Zielgröße: % Fraktion des HZV

Parameter: I_{inj} , $I_{kap(n)}$

b) Quantitative Messung des HZV

Zielgröße: Q_{HZV}

Parameter: I_{inj} , I_{ar} , Q_{ar}

c) Quantitative Messung der kapillaren Durchblutung

Zielgröße: $Q_{kap(n)}$

Parameter: $I_{kap(n)}$, I_{ar} , Q_{ar}

d) Quantitative Messung des arteriovenösen Shunts in einem Organ

Zielgröße: $Q_{av(n)}$

Parameter: $I_{kap(n)}$, I_{ar} , $I_{vr(n)}$, Q_{ar} , $Q_{vr(n)}$

e) Quantitative Messung der Gesamtdurchblutung eines Organs
(kapillare Durchblutung + arteriovenöser Shunt)

Zielgröße: $Q_{ein(n)}$

Parameter: $I_{kap(n)}$, I_{ar} , $I_{vr(n)}$, Q_{ar} , $Q_{vr(n)}$

(Die Berechnung ist auch mit I_{inj} anstatt von $I_{kap(n)}$ möglich)

f) Messung des prozentualen Shuntanteils vom HZV

Zielgröße: f_{HZV}

Parameter: I_{ar} , I_{vr} , Q_{ar} , Q_{vr}

g) Quantitative Messung des systemischen arteriovenösen Shunts

Zielgröße: Q_{av}

Parameter: I_{inj} , I_{ar} , I_{vr} , Q_{ar} , Q_{vr}

MESSUNG VERSCHIEDENER DURCHBLUTUNGSGRÖSSEN MIT RADIOAKTIV MARKIERTEN MICROSPHERES

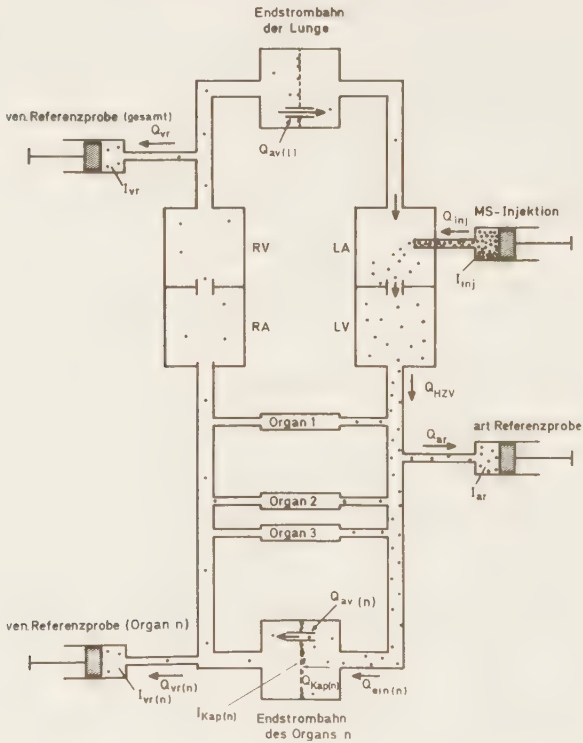


Abbildung 6: Zusammenfassende Darstellung der Microspheres-Methode.

- Q_{inj} = Injektionszeitvolumen
- I_{inj} = injizierte Indikatormenge
- Q_{HZV} = Herzzeitvolumen
- Q_{ar} = Zeitvolumen der arteriellen Referenzprobe
- I_{ar} = Indikatormenge in der arteriellen Referenzprobe

Abbildung 6, Fortsetzung:

$Q_{\text{ein}(n)}$	=	Gesamtdurchblutung des n-ten Organs
$Q_{\text{av}(n)}$	=	arteriovenöser Shunt des n-ten Organs
$Q_{\text{kap}(n)}$	=	kapillare Durchblutung des n-ten Organs
$I_{\text{kap}(n)}$	=	Indikatormenge im n-ten Organ
$Q_{\text{vr}(n)}$	=	Zeitvolumen der venösen Referenzprobe des n-ten Organs
$I_{\text{vr}(n)}$	=	Indikator in der venösen Referenzprobe des n-ten Organs
Q_{vr}	=	Zeitvolumen der gesamtvenösen Referenzprobe
I_{vr}	=	Indikatormenge in der gesamtvenösen Referenzprobe
$Q_{\text{av}(1)}$	=	venoarterieller Shunt in den Lungen (meßtechnisch nur bei venöser Indikatorapplikation erfaßbar)
LA	=	linkes Atrium
LV	=	linker Ventrikel
RA	=	rechtes Atrium
R	=	rechter Ventrikel
MS	=	Microspheres

Z W E I T E R T E I L
=====

3. QUANTITATIVE ANALYSE VON RADIONUKLIDGEMISCHEN

Bei der Auswertung von Durchblutungsmessungen mit radioaktiv markierten Microspheres ist die quantitative Bestimmung der Radionuklidmengen in den einzelnen Proben (Referenzproben, Organ- oder Gewebeproben) erforderlich. Im Falle konsekutiver Messungen an e i n e m Versuchsobjekt sind mehrere Radionuklide in einer Probe vorhanden.

Geräte, welche nur Aufschluß über die Höhe der Gesamtradioaktivität in einer Probe vermitteln, sind für die quantitative Messung der Bestandteile eines Radionuklidgemisches ungeeignet (z.B. Zählrohre). Es muß daher ein Meßverfahren benutzt werden, das außer der Bestimmung der Aktivität auch die Messung charakteristischer Eigenschaften der Radionuklide zuläßt. Ein solches Verfahren ist die Gammaspektrometrie.

3.1 Theoretische Grundlagen

3.1.1 Radioaktivität

Unter Radioaktivität versteht man die spontane Kernumwandlung eines Atoms unter Emission energiereicher Teilchen oder Strahlung.

3.1.1.1 Radioaktiver Zerfall

Die Kernumwandlung erfolgt nach drei grundlegenden Zerfallsarten:

- α - Zerfall: Emission eines α -Teilchens (${}^4_2\text{He}$ - Kern).
- β - Zerfall: Emission eines Elektrons und eines Antineutrinos oder eines Positrons und eines Neutrinos. Auch der K-Elektroneneinfang unter Emission charakteristischer Röntgenstrahlung gehört hierher.
- γ - Zerfall: Emission energiereicher elektromagnetischer Strahlung beim Übergang angeregter Kernzustände in den Grundzustand.

Bei den meisten Kernumwandlungen sind zwei oder alle drei Zerfallsarten beteiligt. Lediglich beim isomeren Übergang metastabiler Kernzustände wird reine Gammastrahlung emittiert.

Die Teilchen oder Strahlen, die bei den einzelnen Zerfallsarten entstehen, haben unterschiedliche Eigenschaften bezüglich ihrer Reichweite bzw. der Wahrscheinlichkeit, mit Materie in Wechselwirkung zu treten. Die Reichweite in Luft beträgt für α -Teilchen wenige Millimeter und für β -Teilchen wenige Dezimeter. Die Reichweite von γ -Quanten ist theoretisch unendlich.

Für die Messung von Radioaktivität, die in einem Organ oder Gewebe verteilt ist, eignet sich am besten Gammastrahlung, da die Absorptionsverluste im Gewebe selbst sehr gering sind und eine spezielle Behandlung der Proben nicht erforderlich ist.

1.1.2 Wechselwirkungen zwischen ionisierender Strahlung und Materie

Beim Auftreffen energiereicher Teilchen oder Strahlung auf Materie entstehen charakteristische Wechselwirkungen. Im folgenden werden diejenigen Effekte beschrieben, die für die Gammaspektrometrie von Bedeutung sind.

a) Photoeffekt

Beim Photoeffekt erfolgt eine Wechselwirkung zwischen einem einfallenden γ -Quant (Primärquant) und einem Hüllenelektron, vorzugsweise aus der K-Schale. Die gesamte Energie des Primärquants wird auf das Elektron übertragen und hebt es von einem inneren auf ein freies äußeres Energieniveau oder trennt es ganz vom Atom ab. Beim Wiederauffüllen des freigewordenen Platzes in der K-Schale mit einem Hüllenelektron aus einer äußeren Schale wird ein Sekundärquant emittiert. Die Energie des Sekundärquants ist gleich der Differenz zwischen dem Energieniveau der äußeren und dem der inneren Schale und hat einen diskreten Wert.

b) Comptoneffekt

Als Comptoneffekt bezeichnet man die Wechselwirkung zwischen einem einfallenden γ -Quant und einem äußeren Hüllenelektron. Das Elektron wird unter Emission eines Sekundärquants freigesetzt. Die Energie des Streuquants ist abhängig von der Größe der Richtungsänderung: je größer der Streuwinkel, desto kleiner ist die Energie des Sekundärquants. Die Energie des beteiligten Elektrons verhält sich komplementär zu der des Streuquants.

Im Unterschied zum Photoeffekt hat das Sekundärquant beim Comptoneffekt keinen diskreten Wert, sondern kann unterhalb einer gewissen Schwelle winkelabhängig beliebige Energiewerte annehmen. Die Maximalenergie eines Comptonstreuquants ist jedoch immer niedriger als die Energie des Sekundärquants beim Photoeffekt.

c) Paarbildung

Bei der Paarbildung entsteht aus einem γ -Quant ein Elektron-Positron-Paar, das nach kurzer Zeit unter Emission von zwei Sekundärquanten wieder vernichtet wird. Die Bildungsenergie des Elektron-Positron-Paares beträgt 1.02 MeV, bei der Vernichtung werden die Sekundärquanten mit einer Energie von je 0.51 MeV in einander entgegengesetzte Richtungen emittiert. Der Paarbildungseffekt kann nur bei einer Primärquantenenergie von 1.02 MeV oder mehr auftreten. Besitzt das Primärquant mehr Energie als zur Paarbildung erforderlich ist, wird die Energiedifferenz als kinetische Energie auf das Teilchen übertragen.

d) Bremsstrahlung

Bremsstrahlung entsteht, wenn ein energiereiches Elektron im elektrischen Feld eines Atoms abgelenkt und dabei "gebremst" wird. Das Bremsstrahlungsspektrum ist kontinuierlich mit einer scharfen oberen Grenze. Der Grenzwert ist gleich der Gesamtenergie des einfallenden Elektrons und entspricht der vollständigen Umsetzung von kinetischer in Strahlungsenergie.

3.1.2 Gammaspektrometrie

Die spektrale Energieverteilung der Strahlung und Teilchen, die beim radioaktiven Zerfall entstehen, ist für jedes Radionuklid charakteristisch. Die Identifizierung und Messung der einzelnen Bestandteile eines Radionuklidgemisches erfolgt daher durch die Auswertung des Energiespektrums.

3.1.2.1 Szintillationszähler

Der Szintillationszähler dient zur gleichzeitigen Bestimmung der Strahlungsintensität und -energie. Das Prinzip des Szintillationszählers besteht darin, daß ionisierende Strahlen oder Teilchen in einem geeigneten Material Lichtimpulse (Szintillationen) erzeugen, deren Intensität der absorbierten Strahlungsenergie proportional ist. Die Lichtimpulse werden durch eine Photokathode und einen Sekundärelektronenvervielfacher (Photomultiplier) in elektrische Signale umgesetzt.

Als Szintillator wird meist Natriumjodid (NaJ) verwendet, das mit geringen Spuren Thallium dotiert ist. Wegen der starken Hygroskopizität des Natriumjodids wird der Kristall mit einer Aluminiumkapsel, die innen eine Reflexionsschicht trägt, umhüllt. An der Kapsel ist ein Lichtaustrittsfenster angebracht, an das die Photokathode und der Photomultiplier angeschlossen sind. Es folgen mehrere elektronische Verarbeitungsstufen (Vorverstärker, Linearverstärker, Impulsformer etc.), die von Gerät zu Gerät unterschiedlich ausgelegt sein können. Als Ergebnis der elektronischen Vorverarbeitung erhält man schließlich einen (meist normierten) Spannungsimpuls (Abb. 7).

Bei der weiteren Verarbeitung der Spannungsimpulse eröffnen sich zwei Möglichkeiten, die analoge oder die digitale Auswertung. Bei der Analogauswertung wird in der Diskriminatorstufe untersucht, ob die Höhe eines Impulses innerhalb bestimmter, vorgegebener Grenzen liegt. Ist dies der Fall, wird der Impuls gezählt, wenn nicht, wird er verworfen. Das Ergebnis ist die Addition der Impulse, die innerhalb eines bestimmten Energiebereiches liegen.

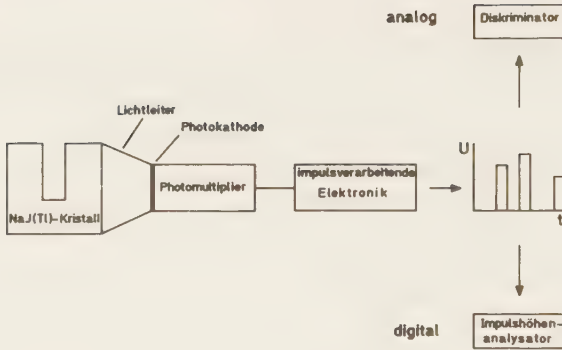


Abbildung 7: Schematischer Aufbau des Szintillationszählers.

Die analogverarbeitenden Geräte sind gewöhnlich mit 1, 2 oder 3 Diskriminatoren ausgestattet. Da mit diesen Analysatoren nicht mehr Radionuklide getrennt werden können als Diskriminatoren vorhanden sind, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Vielkanalimpulshöhenanalysator mit Digitalverarbeitung verwendet.

Der Impulshöhenanalysator besteht bei neueren Geräten aus einem Analog-Digital-Wandler (AD-Wandler), einer Speichereinheit und einem festprogrammierten Microprozessor als Kontroll- und Steuereinheit. Bei der Impulshöhenanalyse wird ein bestimmter Spannungsbereich in gleich große Klassen eingeteilt, deren Anzahl ein Maß für die Auflösung des Systems ist. Die ankommenden Impulse werden auf ihre Zugehörigkeit zu einer bestimmten Klasse geprüft und in den entsprechenden Klassen (Kanälen) aufsummiert. Die graphische Darstellung der Impulshäufigkeit $N(i)$ für alle Kanäle i ($i = 1 \dots n$) ergibt die Impulshöhenverteilung (Abb. 8).

Da eine feste Beziehung zwischen Impulshöhe und Energie des Primärquants besteht, erhält man durch eine geeignete Umformung des Abszissenmaßstabes das Energiespektrum eines Radionuklids.

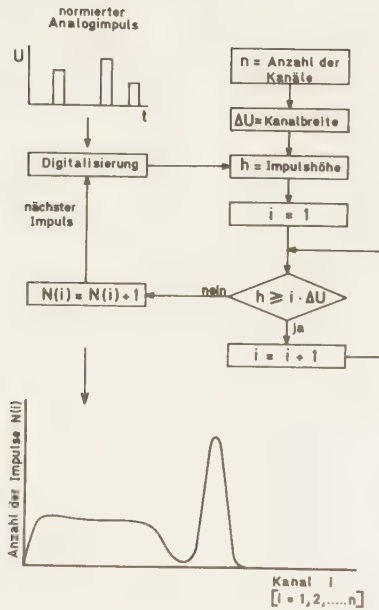


Abbildung 8: Ablaufdiagramm der Impulshöhenanalyse und graphische Darstellung der Impulshöhenverteilung.

In der Praxis wird die Prüfung der Klassenzugehörigkeit eines Impulses nicht als Schleifenoperation durchgeführt, sondern die Klassengrenzen werden durch die Bitbreite des AD-Wandlers bestimmt. Der digitale Wert der Impulshöhe ist dann gleichzeitig die Adresse derjenigen Speicherstelle in der das Impulsereignis aufsummiert wird. Durch diese Technik wird die Verarbeitungsgeschwindigkeit außerordentlich erhöht und der Mikroprozessor entlastet.

3.1.2.2 Aufbau des Gammaspektrums

Primäre γ -Quanten, die beim Übergang unterschiedlicher Energiezustände des Atomkerns entstehen, haben grundsätzlich eine diskrete Energie. Das Spektrum von primären γ -Quanten ist daher theoretisch ein Linienspektrum. Da Gammastrahlung jedoch nicht direkt, sondern nur ihre Wechselwirkung mit Materie meßbar ist, beeinflussen die dabei entstehenden Effekte die Form des Spektrums in charakteristischer Weise (Abb. 9).

3.1.2.2.1 Szintillatorabhängige Effekte

a) Photopeak

Im Photopeak erscheinen alle Totalabsorptionsprozesse, bei denen die gesamte Energie des Primärquants im Szintillationskristall absorbiert wird. Der größte Anteil der Impulse, die im Photopeak

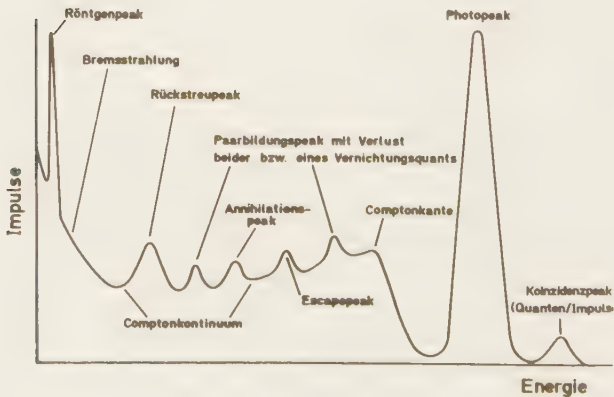


Abbildung 9: Charakteristische Bestandteile des Gammaspektrums, die nicht durch Primärquanten selbst, sondern durch Wechselwirkungseffekte bedingt sind.

erscheinen, wird durch den Photoeffekt direkt verursacht. Daneben stammt ein kleinerer Teil aus Mehrfachprozessen, bei denen die durch Primärquanten ausgelösten Sekundärquanten innerhalb des Szintillationskristalls weitere Wechselwirkungen mit resultierender Totalabsorption erfahren.

Theoretisch eine diskrete Linie, ist der Photopeak in der Praxis eine glockenförmige Kurve, die einer GAUSS'schen Normalverteilung entspricht. Die Ursache der Verbreiterung der Photolinie liegt in der statistischen Natur der Vorgänge bei der Szintillationsmessung. Das Maß der Verbreiterung hängt hauptsächlich von der Größe der statistischen Unregelmäßigkeiten des Szintillationskristalls, der Photokathode und des Photomultipliers ab.

b) Comptonkante und -kontinuum

Das Comptonkontinuum ist ein Spektrumanteil, der durch Compton-effekte im Kristall entsteht. Es setzt an der Comptonkante, die auf der niederenergetischen Seite des Photopeaks liegt und in einer bestimmten Beziehung zur Primärquantenenergie steht, scharf ein und verläuft kontinuierlich bis Null.

In der Praxis ist die Comptonkante jedoch abgerundet und abgeflacht, und geht kontinuierlich in den niederenergetischen Schenkel des Photopeaks über. Die Ursache ist, daß die Comptonstreuquanten einer weiteren Teilabsorption im Kristall unterliegen, wodurch die absorbierte Energie größer als die der Comptonkante ist. Wird das Streuquant total absorbiert, erscheint der Impuls im Photopeak.

c) Paarbildungs- und Annihilationspeak

Bei der Paarbildung wird die Energie des einfallenden Primärquants zunächst auf ein Elektron-Positron-Paar übertragen, und zwar in Form der Bildungsenergie von 1.02 MeV und der Überschuß als kinetische Energie. Werden die kinetische Energie und b e i d e Vernichtungsquanten beim Zerfall des Teilchens im Kristall absorbiert, entsteht ein Impuls, der der Energie des auslösenden Primärquants entspricht und deshalb im Photopeak erscheint. Verläßt e i n Vernichtungsquant den Kristall ohne Wechselwirkung, erscheint der Im-

puls in einem Peak, dessen Energie um 0.51 MeV unter dem Photopeak liegt. Verlassen beide Vernichtungsquanten den Kristall ohne Wechselwirkung, hat der zugehörige Peak eine um 1.02 MeV geringere Energie als der Photopeak und entspricht der kinetischen Energie des Teilchens. Die Peaks werden als Paarbildungspeaks mit Verlust eines oder beider Vernichtungsquanten bezeichnet.

Der Absorptionskoeffizient für Photoeffekt, Comptoneffekt und Paarbildungseffekt ist beim NaJ(Tl)-Szintillationskristall energieabhängig (Abb. 10). Dabei setzen sich die Totalabsorptionen je nach der Energie der Primärstrahlung aus verschiedenen Wechselwirkungskomponenten zusammen. Bis etwa 0.2 MeV überwiegt der Photoeffekt, bis 1 MeV wirken Photo- und Comptoneffekt zusammen, und ab 1.1 MeV gewinnt der Paarbildungseffekt an Bedeutung. Entsprechend werden die Spektren komplexer, je höher die Energie der Primärstrahlung ist. Im unteren Energiebereich imponiert der Photopeak, im mittleren Bereich kommen Comptonkontinuum und -kante hinzu, und über 1.1 MeV treten zusätzliche Peaks durch Paarbildungseffekte auf.

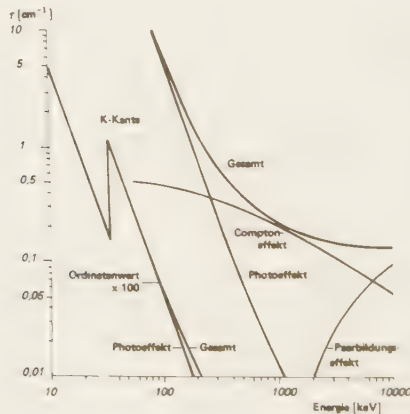


Abbildung 10: Absorptionskoeffizient (τ) für Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt und resultierender Totalabsorptionskoeffizient in Abhängigkeit von der Energie der Primärstrahlung für NaJ(Tl).

Neben diesen drei grundlegenden Wechselwirkungsprozessen tragen noch weitere Faktoren zum Energiespektrum bei:

d) Escapepeak

Dieser, auf der niederenergetischen Seite des Photopeaks auftretende Peak entsteht, wenn ein Teil der Energie des Primärquants nicht absorbiert wird. Der Fall tritt dann ein, wenn ein Sekundärquant, das durch einen Photoeffekt mit einem Jod-Atom an der Oberfläche des Kristalls erzeugt wurde, den Szintillator ohne Wechselwirkung verläßt. Die Intensität des Lichtimpulses entspricht nicht der Energie des auslösenden γ -Quants, sondern der Differenz zwischen Primärquantenenergie und Ionisationsenergie des Jods (genau der K-Schale des Jods). Der Escapepeak ist wegen der geringen Energiedifferenz von 28 keV zum Photopeak nur im niederenergetischen Bereich deutlich erkennbar. Bei höheren Energien läßt das Auflösungsvermögen des Szintillators eine Unterscheidung beider Peaks nicht mehr zu.

3.1.2.2.2 Abschirmungsabhängige Effekte

Hierunter versteht man Wechselwirkungen der Primärstrahlung mit der Abschirmung des Szintillationskristalls, die mitgemessen werden.

a) Rückstreupeak

Der Rückstreupeak entsteht durch Comptoneffekte an der Bleiabschirmung. Dabei gelangen wegen der räumlichen Verhältnisse nur jene Comptonstreuquanten in den Szintillationskristall, die stark abgelenkt werden, während diejenigen Comptonquanten, deren Richtung von der des einfallenden Primärquants nur wenig abweicht, in der Abschirmung absorbiert werden. Da die Energie der Streuquanten zwischen 120° und 180° vom Streuwinkel praktisch unabhängig ist, sind sie quasi "monoenergetisch" und bilden den Rückstreupeak. Die Intensität des Rückstreupeaks ist abhängig von der Konfiguration der Abschirmung: je weiter sie von der Strahlenquelle und vom Szintillationskristall entfernt ist, desto kleiner ist der Rückstreupeak.

b) Röntgenpeak

Ähnlich dem Mechanismus beim Escapepeak kann durch Wechselwirkung eines Primärquants an der Oberfläche der Bleiabschirmung eine charakteristische Röntgenstrahlung erzeugt werden. Diese Pb-Röntgenstrahlung wird im Szintillationskristall absorbiert und erzeugt einen Röntgenpeak im niederenergetischen Bereich des Spektrums. Durch sorgfältige Abschirmtechnik (Auftragen von Cadmium bzw. Kupferschichten auf die Bleioberfläche) kann der Effekt reduziert werden.

c) Annihilationspeak

Bei hohen Primärquantenenergien finden auch in der Bleiabschirmung Paarbildungseffekte statt. Da das Teilchen sofort nach seiner Entstehung vernichtet wird, kann es seine kinetische Energie nicht auf den Szintillationskristall übertragen. Auch von den beiden Vernichtungsquanten kann nur eines den Kristall erreichen, da sie in entgegengesetzte Richtungen abgestrahlt werden. Der Annihilationspeak, der aus Paarbildungseffekten in der Abschirmung resultiert, erscheint daher unabhängig von der Primärquantenenergie immer bei 0.51 MeV.

d) Bremsstrahlung

Viele Radionuklide emittieren neben der Gammastrahlung auch Betastrahlung. Um die Betastrahlung auszublenden, wird ein Absorber zwischen Strahlenquelle und Szintillationskristall gebracht (im vorliegenden Fall das Probenröhrchen aus Polyäthylen). In dieser Schicht werden die ankommenden energiereichen Elektronen "gebremst", d.h. sie erfahren im elektrischen Feld eines Atoms eine Radialbeschleunigung zum Kern hin, wobei ein Sekundärquant emittiert wird. Wird dieses Sekundärquant im Kristall absorbiert, erscheint ein entsprechender Impuls im niederenergetischen Bereich des Spektrums. Im höherenergetischen Bereich verliert die Bremsstrahlung rasch an Intensität. Bei energiearmer Betastrahlung ist der Bremsstrahlungseffekt gering, bei energiereicher Hintergrund-Betastrahlung kann der Anteil der Bremsstrahlung im Gammaskpektrum erheblich sein.

3.1.2.2.3 Summationseffekte

a) Quantenkoinzidenzpeak

Der Quantenkoinzidenzpeak ("coincidence sum peak") beruht auf dem mangelnden zeitlichen Auflösungsvermögen des Szintillationskristalls bzw. des Photomultipliers. Bei vielen Radionukliden folgt einem β -Zerfall eine kaskadenartige Emission mehrerer γ -Quanten. Die γ -Quanten folgen so schnell aufeinander, daß das zeitliche Auflösungsvermögen des Detektors überschritten wird. Die Intensität des entstehenden Impulses entspricht der Summe der Energien der koinzidenten γ -Quanten. Diese Impulse erscheinen dann im Quantenkoinzidenzpeak.

Da der Zerfall statistisch abläuft, tritt nur ein Teil der γ -Quanten im Summenpeak auf, während die nichtkoinzidenten Primärquanten in ihren zugehörigen Photopeaks erscheinen. Das Intensitätsverhältnis zwischen Summenpeak und Photopeaks ist abhängig vom Abstand zwischen Strahlenquelle und Kristall. Je größer der Abstand, desto kleiner ist der Summenpeak im Verhältnis zu den Photopeaks. Der Zusammenhang zwischen Zählgeometrie und Quantenkoinzidenzpeak beruht auf der Tatsache, daß sich die Koinzidenzwahrscheinlichkeit der Primärquanten proportional zum Produkt ihrer Zähleffizienzen verhält.

b) Impulskoinzidenzpeak

Die Ursache des Impulskoinzidenzpeaks ("random sum peak") liegt im mangelnden Auflösungsvermögen der elektronischen Komponenten, die dem Photomultiplier nachgeschaltet sind. Treffen zwei Impulse so kurz hintereinander ein, daß sie sich gegenseitig überlappen, werden sie elektronisch zu einem Summenimpuls superpositioniert, dessen Höhe und Flankenform vom Maß der Überschneidung abhängen. Da die Impulse bezüglich ihrer zeitlichen Folge stochastisch unabhängig sind, resultiert ein verwaschener Summenpeak. Die Intensität dieses Impulskoinzidenzpeaks nimmt mit dem Quadrat der Impulsrate zu.

Beide Summenpeaks liegen immer auf der höherenergetischen Seite des Photopeaks.

3.1.2.2.4 Effekte durch Instabilität äußerer Bedingungen

Die Reproduzierbarkeit von Energiespektren ist weitgehend von der Konstanz des Szintillationskristalls, des Photomultipliers und der Elektronik abhängig. Schwankungen der äußeren Bedingungen dieser Komponenten äußern sich in Nulllinien- und Verstärkungsdrift.

a) Temperaturschwankungen

Die Lichtausbeute des Szintillationskristalls, die Empfindlichkeit der Photokathode und der Verstärkungsgrad des Photomultipliers sind temperaturabhängig. Wegen der geringen Wärmeleitfähigkeit im Vakuum kann es insbesondere beim Photomultiplier mehrere Stunden dauern, bis nach einer Temperaturänderung ein stabiler Zustand eintritt. Die meisten Szintillationszähler haben daher ein geregeltes Kühlsystem, so daß bei intakter Kühlung keine größeren Temperaturschwankungen auftreten.

b) Schwankungen der Betriebsspannung

Zwischen Betriebsspannung und Verstärkungsgrad des Photomultipliers besteht eine exponentielle Beziehung. Geringe Schwankungen der Betriebsspannung verursachen erhebliche Veränderungen der Verstärkung und damit der Impulshöhe. Bei Verringerung der Betriebsspannung werden die Impulse kleiner und es kommt zu einer Linksverschiebung und Stauchung des Spektrums. Bei Erhöhung der Spannung tritt der umgekehrte Effekt ein. Durch eine gut stabilisierte Hochspannung können diese Spektrumveränderungen vermindert werden.

c) Schwankungen der Impulsrate

Neben der Betriebsspannung ist der Verstärkungsgrad des Photomultipliers auch von der Impulsrate abhängig. Dieser Zusammenhang ist nicht linear, sondern eine Funktion, die durch ein Maximum geht, d.h. bei sehr hoher Impulsrate nimmt die Verstärkung wieder ab. Die Ursache liegt in der Verarmung der Dynodenoberfläche an freien Cäsiumatomen, die als Sekundärelektronenemitter dienen.

d) Schwankungen der Referenznulllinie des AD-Wandlers

Die Referenznulllinie des AD-Wandlers unterliegt statistischen Schwankungen. Bei Abweichungen der Referenznulllinie von der elektrischen Nulllinie wird die Impulshöhe falsch digitalisiert und einer niedrigeren oder höheren Energieklasse zugeordnet.

e) Totzeit

Die impulsabgebenden bzw. -verarbeitenden Komponenten des Systems (Szintillationskristall, Photomultiplier, Elektronik) sind nach jedem Impuls eine gewisse Zeit (Totzeit) lang unfähig, einen weiteren, in diesem Zeitraum ankommenden Impuls weiterzugeben. Es gibt drei Möglichkeiten der Interferenz zweier Impulse innerhalb der Totzeit:

- aa) Ein ankommender Impuls fällt in die Totzeit des vorhergehenden und wird nicht registriert. Die effektive Totzeit ist unverändert.
- bb) Ein während der Totzeit ankommender Impuls verlängert die Totzeit des vorhergehenden Impulses und wird nicht registriert. Die effektive Totzeit wird verlängert.
- cc) Ein Impuls fällt in die Erholzeit des vorhergehenden Impulses, wobei die normale Verstärkung noch nicht erreicht ist. Die Totzeit dieses zweiten, kleineren Impulses ist kürzer als die normale Totzeit. Die effektive Totzeit wird kürzer.

Daraus folgt, daß die effektive Totzeit impulsratenabhängig ist, wobei das Maximum bei mittleren Zählraten liegt. Zwischen Brutto- und Nettozählrate besteht eine Beziehung, mit deren Hilfe bei bekanntem Totzeitverhalten eines Systems die totzeitbedingten Zählverluste kompensiert werden können. Viele neuere Gammaspektrometer haben eine Totzeitanzeige und teilweise eine automatische Totzeitkorrektur.

3.1.2.2.5 Zählgeometrieeffekte

Die Zählgeometrie hängt von der geometrischen Form des Szintillationskristalls und der Strahlungsquelle, sowie ihrer räumlichen Anordnung zueinander ab.

a) geometrische Form des Szintillationskristalls

Eine optimale geometrische Zähleffizienz (Verhältnis zwischen emittierten und absorbierten γ -Quanten) wäre nur mit einem kugelförmigen Kristall zu erreichen, in dessen Mittelpunkt die Strahlungsquelle sitzt. Da diese Anordnung praktisch nicht durchführbar ist, hat sich als gute Näherung der zylindrische Kristall durchgesetzt.

b) räumliche Anordnung von Kristall und Strahlenquelle

Strahlenquelle und Szintillationskristall können so angeordnet sein, daß sich die Probe entweder außerhalb des Kristalls auf der Mittelachse des Zylinders in einiger Entfernung von seiner Oberfläche, oder innerhalb des Kristalls in einem axialen Bohrloch befindet. Die Bohrlochanordnung (auch 4π - Anordnung genannt) kommt dem Idealfall der Kugel mit Strahlenquelle im Zentrum am nächsten. Die 4π - Anordnung hat eine hohe Zähleffizienz, was insbesondere bei Proben mit geringer Aktivität vorteilhaft ist.

Die Form des Gammaspektrums wird durch die Bohrlochanordnung in charakteristischer Weise beeinflusst:

- aa) Summenpeaks treten mit merklicher Intensität auf, wenn beim Zerfall Gammakaskaden entstehen.
- bb) Das Verhältnis von Totalabsorptionseffekten (Photopeak) zu Comptoneffekten (Comptonkontinuum) ist ungünstiger als bei axial kollimierten Spektren mit externer Probenanordnung.
- cc) Die Comptonkante ist bei Bohrlochanordnungen weniger prominent, dafür tritt der Rückstreupeak umso stärker in Erscheinung.

Die Intensität des Rückstreupeaks rührt daher, daß die Strahlenquelle wegen der Anordnung in der Mitte des Kristalls auch etwa im Mittelpunkt der Abschirmung sitzt, wodurch die Absorption von Comptonquanten mit großem Streuwinkel begünstigt wird.

Die wichtigste Tatsache in diesem Zusammenhang ist jedoch die Reproduzierbarkeit des Photopeaks in beiden Anordnungen trotz erheblicher Unterschiede in den übrigen Bereichen des Spektrums.

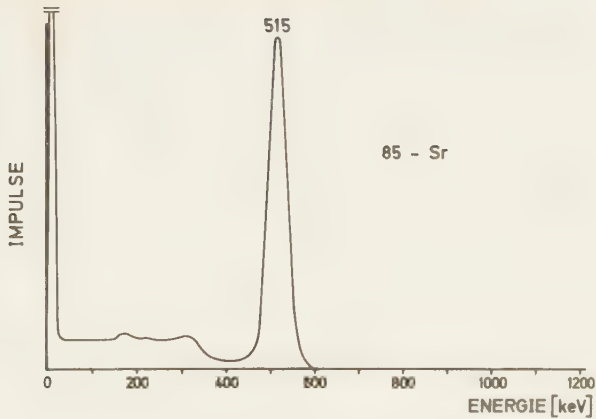


Abbildung 11: Spektrum von ^{85}Sr , gemessen mit einem 3×3 "-NaJ(Tl)-Detektor. Abstand der Strahlenquelle 10 cm von der Zylinderoberfläche. Meßwerte aus /29/.

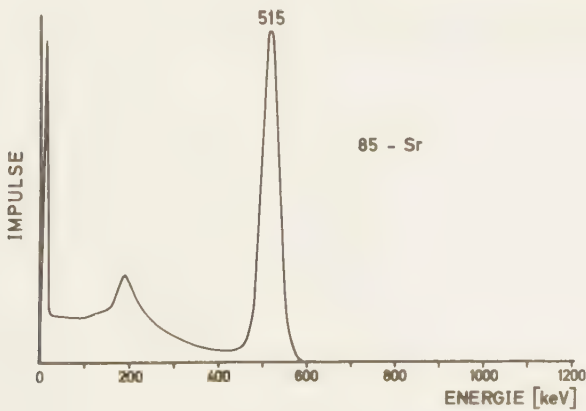


Abbildung 12: Spektrum von ^{85}Sr , gemessen mit einem 3×3 "-NaJ(Tl)-Bohrlochkristall. Abstand der der Strahlenquelle 1.5 cm über dem Anschlagspunkt im Bohrloch. Eigene Meßwerte.

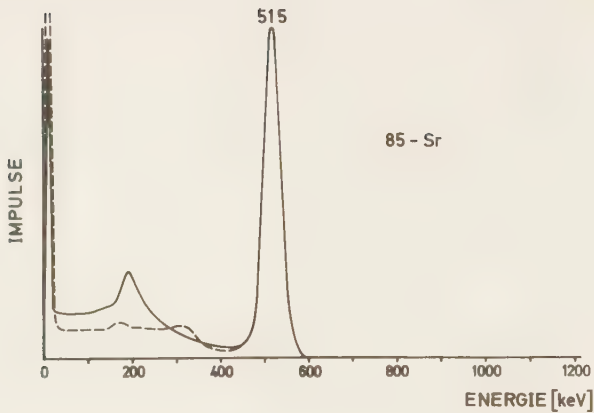


Abbildung 13: Überlagerung der Spektren aus Abb. 11 und 12.

Der Photopeak ist völlig identisch, im niederenergetischen Bereich unterscheiden sich die Spektren erheblich.

Bei der Erörterung der praktischen Messung hoher Aktivitäten wird darauf noch eingegangen werden.

Der Einfluß der räumlichen Anordnung von Strahlenquelle und Szintillationskristall ist in den Abbildungen 11 bis 13 veranschaulicht. Das Spektrum von ^{85}Sr , einem Radionuklid mittlerer Energie, wurde in externer Anordnung (Abb. 11) und in Bohrloch-anordnung (Abb. 12) gemessen. Beide Spektren wurden auf gleiche Photopeakfläche normiert. Abbildung 13 zeigt die Überlagerung beider Spektren, wobei die Unterschiede deutlich zu erkennen sind.

c) geometrische Form der Strahlungsquelle

Wegen der engen räumlichen Beziehung zwischen Strahlenquelle und Kristall wird bei der Bohrloch-anordnung die Zähleffizienz bereits bei geringfügigen Veränderungen der Zählgeometrie bzw. der Form der Probe beeinflusst.

Als Probenbehälter werden daher Plastikröhrchen mit standardisierter Größe verwendet. Durch diese Probenröhrchen wird zwar ein konstanter Probendurchmesser erreicht, die Füllhöhe kann aber nach wie vor variieren.

Die Zähleffizienz und Spektrumkonfiguration wird durch die Füllhöhe der Strahlungsquelle, ihre Dispersion im Volumen der Probe und die Energie des Radionuklids in charakteristischer Weise beeinflusst /43/. Im Fall einer punktförmigen Strahlungsquelle vermindert sich die Zähleffizienz bei Elevation im Bohrloch erheblich stärker als bei diffuser Verteilung im Probenvolumen und entsprechender Erhöhung der Füllhöhe. Mit steigender Höhe tritt eine Veränderung des Spektrums durch Intensitätsabnahme des Photopeaks zugunsten des Comptonkontinuums ein. Der Einfluß der Impulsrate auf die Zähleffizienz ist hingegen gering.

Neben der Geometrie der Strahlenquelle spielt auch die Beschaffenheit der Probe, d.h. die physikalische Dichte eine Rolle. Da im Rahmen dieser Arbeit nur Proben mit annähernd gleicher Dichte und Radionuklid dispersion auftreten, sind keine nennenswerten Veränderungen des Spektrums durch unterschiedliche Wechselwirkungen innerhalb des Probenmaterials zu erwarten. Auf eine ausführliche Darstellung dieser Effekte wird daher verzichtet.

3.1.2.3 Responsematrix und -funktion

Jeder Szintillationszähler besitzt eine individuelle Responsematrix. Sie enthält die Informationen, in welcher Weise die Impulshöhenverteilung bzw. das Energiespektrum durch die Wechselwirkungen zwischen Detektorsystem und einfallender Primärstrahlung in Abhängigkeit von der Strahlungsenergie, der Impulsrate, der Zählgeometrie und der Elektronik beeinflusst wird. Die Responsematrix wird aus Vergleichsspektren einer größeren Anzahl von Radionukliden mit monoenergetischer Gammastahlung unterschiedlicher Energie bestimmt.

Die Responsefunktion beschreibt die Zusammenhänge der einzelnen Komponenten der Responsematrix. Sie ist, zumindest für einen

bestimmten Detektortyp, allgemein gültig. Sind Responsematrix und -funktion bekannt, können die Spektren für die verschiedenen Störeinflüsse, die eine Deformierung verursachen, korrigiert werden.

Die praktische Bestimmung der Responsematrix und die Korrektur mit der Responsefunktion sind außerordentlich aufwendige Verfahren und erfordern große Computerprogramme /32, 69, 98/. Es werden dafür sowohl empirische als auch statistische Verfahren verwendet, wie etwa die Simulierung stochastischer Prozesse mit Hilfe der Monte-Carlo-Technik.

3.1.2.4 Konstanz der Responsematrix unter verschiedenen Meßbedingungen

Eine wesentliche Vereinfachung der Analyse komplexer Gammaskpektren ergibt sich, wenn die Responsematrix unter verschiedenen Meßbedingungen als konstant angenommen werden kann. Handelt es sich nur um vergleichende, und keine absoluten Messungen, die alle auf demselben Gammaskpektrometer durchgeführt werden, so ist bei Konstanz der Responsematrix keine Korrektur für spezifische Spektrumeinflüsse erforderlich. Im folgenden werden die Kriterien angeführt, welche erfüllt sein müssen, um die Annahme der Konstanz der Responsematrix zu rechtfertigen:

a) Stabilität des Detektorsystems

Die Stabilität neuerer Detektorsysteme weist bezüglich der Faktoren Temperatur, Hochspannungsversorgung, Photokathode und -multiplier, Linearverstärker sowie AD-Wandler akzeptable Werte auf. Die Nulllinien- bzw. Verstärkungsdrift beträgt bei diesen Systemen maximal 0.5 - 1 % über 24 Stunden.

b) Konstanz der Zähleffizienz

Bei Bohrlochanordnungen kann in einigen Fällen durch Justierung des unteren Anschlagpunktes der Probe eine "constant efficiency zone" eingestellt werden, in der die Zähleffizienz unterschiedlicher Probenvolumina bis zu einer gewissen Füllhöhe nahezu kon-

stant ist /62/. Hierdurch werden Zählgeometrieeffekte auf das Spektrum eliminiert.

c) Konstanz der Impulsrate

Wegen der vielfältigen Einflüsse der Impulsrate auf das Detektorsystem und das Energiespektrum (Photomultiplierdrift, Totzeit, Summationseffekte) ist die Konstanz dieses Parameters besonders wichtig. Unter Konstanz der Impulsrate wird ein Bereich verstanden, in dem sich das gesamte System linear verhält, und keine unerwarteten oder überproportionalen Spektrumveränderungen auftreten.

d) Konstanz des Probenmaterials

Bei biologischen Proben handelt es sich, mit Ausnahme des Knochens, um Material annähernd gleicher Dichte. Es sind daher keine Veränderungen des Spektrums durch unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem Probenmaterial zu erwarten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Kriterien a) - d) bei der Microspheresmethode erfüllt werden können, wenn

- a) ein geeignetes Gammaspektrometer vorhanden ist,
- b) eine maximale Füllhöhe der Probenröhrchen nicht überschritten wird,
- c) die Indikator dosis und das Probenvolumen so bemessen werden, daß ein bestimmter Impulsratenbereich eingehalten wird, und
- d) kein Knochen gemessen wird.

Unter Beachtung der erforderlichen Kriterien kann daher eine akzeptable Reproduzierbarkeit der gemessenen Gammaskpektren angenommen werden, ohne daß eine Korrektur durch die Responsefunktion erfolgt. Für die folgende Darstellung der Auswertung von Gammaskpektren wird daher die Konstanz der Responsematrix vorausgesetzt.

3.1.3 Analyse komplexer Gammaskpektren

Sind mehrere Radionuklide in einer Probe vorhanden, resultiert durch Addition der Einzelspektren ein komplexes Gammaskpektrum. Ziel der Analyse komplexer Gammaskpektren ist die Identifizierung und quantitative Bestimmung der Einzelnuklide.

3.1.3.1 Methoden der Spektrumanalyse

Je nach der Komplexizität der Spektren werden drei gebräuchliche Verfahren angewendet:

- a) Spektrumstripping
- b) Peaklokalisierung und Peakflächenbestimmung
- c) Regressionsanalyse

Obwohl Peaksuche und -flächenbestimmung bzw. Regressionsanalyse wegen des enormen Rechenaufwandes im Rahmen der Microspheres-Methode keine Anwendung gefunden haben, werden sie der Vollständigkeit halber kurz vorgestellt. Das Spektrumstripping als Standardmethode wird ausführlicher behandelt.

3.1.3.1.1 Peaklokalisierung und Peakflächenbestimmung

a) Peaklokalisierung

Für die Lokalisierung eines Peaks innerhalb eines Spektrums stehen drei Verfahren zur Verfügung /69/:

aa) Auffinden von Maxima

Im Spektrum werden Kanalgruppen gesucht, in denen erheblich mehr Impulse als in benachbarten Kanalgruppen gezählt wurden. Mit dieser Methode werden kleine Peaks häufig übersehen. Zweigipflige Peaks, die aus sich überlappenden Peaks zusammengesetzt sind, werden gewöhnlich nicht differenziert.

bb) Untersuchung der ersten oder zweiten Ableitung

Bei diesem Verfahren wird angenommen, daß die Anzahl der Impulse $N(i)$ eine stetige Funktion der Kanalnummer i ist. Bei jedem Maximum

der Funktion $N(i)$ wird die erste Ableitung $N'(i)$ Null und die zweite Ableitung $N''(i)$ geht durch ein Minimum. Zur Verminderung statistischer Fluktuationen wird die zu untersuchende Ableitung häufig geglättet. Der Hauptnachteil dieser Methode ist eine gewisse Unzuverlässigkeit bei der Trennung niederenergetischer Peaks, z.B. Photopeak und Rückstreupeak.

cc) Approximation einer GAUSS'schen Funktion

Eine oder mehrere GAUSS'sche Funktionen werden nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate approximiert (least squares fit).

b) Peakflächenbestimmung

Das Problem der Peakflächenbestimmung liegt in der Subtraktion des Nulleffektes und derjenigen Spektrumanteile, die von anderen Radionukliden herrühren. Auch hier stehen drei Methoden zur Verfügung /10/:

aa) Klassische Methode

Als Peakfläche wird diejenige Fläche bestimmt, die oberhalb einer Tangente durch die benachbarten Minima liegt.

bb) Methode nach COVELL

Ein Peak wird durch eine gleich große Anzahl von Kanälen beiderseits des Maximums definiert. Die Fläche, die oberhalb der Verbindungslinie zwischen den Schnittpunkten der Grenzkanäle mit der Peakkurve liegt, wird als Peakfläche bestimmt. Diese Methode ist sehr empfindlich für Spektrumverschiebungen durch Drift.

cc) Approximation einer GAUSS'schen Funktion

Die Peakfläche wird durch Anpassung und Integration einer GAUSS'schen Funktion bestimmt.

3.1.3.1.2 Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse nach der Methode der kleinsten Abstandsquadrate stellt eine statistische Analyse komplexer Gammapektren dar. Es wird vorausgesetzt, daß das zusammengesetzte Spektrum eine Linearkombination der Einzelspektren und des Nulleffektes ist.

Wenn die Summe der Abweichungsquadrate zwischen korrespondierenden Kanälen der gemessenen Impulsverteilung (komplexes Spektrum) und der errechneten Linearkombination der Einzelspektren (Referenzspektren) der Radionuklide, die in dem Gemisch vorhanden sind, ein Minimum erreicht, ist diese Linearkombination die beste Approximation (best fit). Zur Verbesserung der Anpassung wird häufig der Reziprokwert der Varianz des Unterschiedes zwischen gemessener und berechneter Impulszahl des jeweiligen Kanales als Wichtungsfaktor verwendet.

Nachteilig bei der Regressionsanalyse ist die Empfindlichkeit für Spektrumverschiebungen durch Nulllinien- und Verstärkungsdrift. Die Driftkorrektur ist zwar durchführbar, aber aufwendig.

Peaklokalisierung und -flächenbestimmung bzw. Regressionsanalyse sind Verfahren, die einen großen Rechenaufwand erfordern. Sie sind nur mit Hilfe größerer Rechenanlagen durchführbar. Eine Reihe von Programmen, vorwiegend in FORTRAN, sind beschrieben und veröffentlicht. Sie erfordern jedoch eine Rechen- und Speicherkapazität, wie sie fast nur auf Großrechenanlagen verfügbar sind (IBM 370, CDC 6600) /4/ (Ausnahme in /6/).

Der Speicherbedarf für Programme zur Peaklokalisierung und -flächenbestimmung liegt bei 150 bis 200 kB, die Verarbeitungsgeschwindigkeit bewegt sich in der Größenordnung von 1 sec/Peak bis 6 sec/Nuklid /3, 83/. Bei 250 Proben mit je 6 Radionukliden ergäbe sich eine CPU-Zeit von knapp einer bis zwei Stunden, was für Routineuntersuchungen in der medizinischen Forschung aus Kostengründen im allgemeinen nicht durchführbar ist.

Programme für die Regressionsanalyse weisen etwa denselben Umfang auf. Der Speicherbedarf für ein Programm mit automatischer Korrektur für Verstärkungs- und Nulliniendrift, sowie einer statistischen Auswertung der Güte der Anpassung ("normalized residuals") /47, 63, 64, 65, 66/ beträgt etwa 200 kB /46/. Der Rechenzeitbedarf dürfte sich nicht unter dem der Peaklokalisations- und Peakflächenprogramme bewegen.

3.1.3.1.3 Spektrumstripping

Aus den oben erwähnten Gründen ist es erklärlich, daß weder die Peaklokalisation und -flächenbestimmung noch die Regressionsanalyse im Rahmen der Microspheresmethode zum Einsatz kamen. Zur Auswertung der Microspheres-Technik wurde ausschließlich das Spektrumstripping verwendet /32/. In der Radiochemie (Aktivierungsanalyse) und Radiophysik seit langem bekannt /8, 10, 69, 97/, wurde das Spektrumstripping in Verbindung mit der Microspheres-Technik zum ersten Mal von RUDOLPH und HEYMAN erwähnt /75/.

Beim Spektrumstripping wird das Impulsverteilungsspektrum in einzelne "regions of interest" aufgeteilt, die im folgenden "Fenster" genannt werden. Ein Fenster ist definiert durch eine Kanalunter- und eine Kanalobergrenze. Die Anzahl der Impulse im gesamten Fenster ergibt sich aus der Summe der Impulse in den einzelnen Kanälen zwischen den Grenzen des Fensters (Abb. 16).

Da der Photopeak die wertvollste Information über ein Radionuklid darstellt, werden die Fenster so gesetzt, daß ein Fenster jeweils einem Photopeak zugeordnet ist. In diesem Fenster wird jedoch nicht nur der jeweilige Photopeak gezählt, sondern auch das Comptonkontinuum und eventuell niederenergetische Peaks derjenigen Nuklide, deren Photopeak im höheren Energiebereich, d.h. rechts vom Fenster liegt. Lediglich im Fenster des Radionuklids mit der höchsten Energie werden die Nettoimpulse des Photopeaks ohne Überlappung anderer Nuklide gezählt. In allen Fenstern kommt außerdem der Nulleffekt hinzu.

Das Spektrumstripping ist, einfach ausgedrückt, die schrittweise Subtraktion überlappender Spektrumanteile, beginnend mit dem Fenster, welches den Photopeak mit der höchsten Energie enthält: Eine Radionuklidmischung soll n Nuklide ($i = 1, 2, \dots, n$) enthalten, deren Einzelspektren bekannt sind, und deren Reihenfolge aufsteigend mit der Energie der Photopeaks korreliert. Für je einen Photopeak pro Nuklid wird ein Fenster gewählt, das durch einen unteren und einen oberen Grenzkanal definiert ist, und in dem die Anzahl der Impulse zwischen den Grenzwerten integriert wird.

Es sind also n Fenster ($j = 1, 2, \dots, n$) vorhanden, deren Reihenfolge aufsteigend mit der Nummer der zugehörigen Photopeaks korrespondiert. Für jedes Nuklid darf nur ein Photopeak und das dazugehörige Fenster ausgewählt werden.

Für jedes Nuklid wird ein Referenzspektrum gemessen. Für das i -te Nuklid ist die Anzahl der Impulse des gesamten Referenzspektrums C_i , und die Anzahl der Impulse im j -ten Fenster c_{ij} , wobei angenommen wird, daß der Nulleffekt von C_i und c_{ij} bereits subtrahiert ist. Die Fraktion a_{ij} des i -ten Nuklids, die im j -ten Fenster gezählt wird, ist definiert durch:

$$a_{ij} = \frac{c_{ij}}{C_i} \quad (49)$$

wobei a_{ij} = Fraktion des Referenzspektrums des i -ten Nuklids im j -ten Fenster

c_{ij} = Anzahl der Impulse des i -ten Nuklids im j -ten Fenster

C_i = Anzahl aller Impulse des i -ten Nuklids

Werden die Fenster ohne Zwischenräume gesetzt /32/, so gilt:

$$\sum_{j=1}^n a_{ij} = 1 \quad (50)$$

Das Schema der Fraktionskoeffizienten hat folgende Form:

		F E N S T E R					
		1	2	...	j	...	n
N	1	a_{11}	0		0		0
U	2	a_{21}	a_{22}		0		0
K	$\vdots$						
L	i	a_{i1}	a_{i2}		a_{ii}		0
I	$\vdots$						
D	n	a_{n1}	a_{n2}		a_{nj}		a_{nn}

(51)

Beim Spektrum einer Radionuklidmischung sei y_j die Anzahl der Impulse, die im j -ten Fenster gemessen werden, und x_i die unbekannte Anzahl der Impulse im gesamten Spektrum des i -ten Nuklids. Die gemessenen Impulse y_j setzen sich aus den Impulsen des zugehörigen Photopeaks und den überlappenden Spektrumanteilen höherenergetischer Nuklide zusammen:

$$\begin{aligned}
 y_n &= a_{nn} \cdot x_n \\
 &\vdots \\
 y_j &= a_{nj} \cdot x_n + a_{n-1,j} \cdot x_{n-1} + \dots + a_{ij} \cdot x_i \quad (52) \\
 &\vdots \\
 y_1 &= a_{n1} \cdot x_n + a_{n-1,1} \cdot x_{n-1} + \dots + a_{i1} \cdot x_i + \dots + a_{11} \cdot x_1
 \end{aligned}$$

Das Gleichungssystem (52) läßt sich auf einfache Weise durch schrittweises Einsetzen von oben ($n, n-1, \dots, 1$) lösen:

$$\begin{aligned}
 x_i &= \frac{1}{a_{ii}} \cdot y_i \quad \text{für } i = n \\
 &\quad \quad \quad (53) \\
 x_i &= \frac{1}{a_{ii}} \cdot \left(y_i - \sum_{j=n}^{i+1} a_{ji} \cdot x_j \right) \quad \text{für } i = n-1, n-2, \dots, 1
 \end{aligned}$$

Aus Gleichung (53) ist ersichtlich, daß das Spektrumstripping eine sukzessive Subtraktion überlagernder Spektrumteile darstellt, beginnend mit einem Radionuklid, in dessen Fenster keine Überlappungen auftreten. Das Startnuklid ist immer dasjenige, dessen Photopeak am weitesten "rechts" liegt, d.h. die höchste Energie aufweist.

Fehler beim Spektrumstripping

Der radioaktive Zerfall erfolgt nach einer POISSON-Verteilung. Da Varianz und Mittelwert bei der POISSON-Verteilung gleich groß sind, gilt für die Standardabweichung σ :

$$\sigma = \sqrt{n} \quad (54)$$

wobei σ = Standardabweichung

n = Mittelwert der Impulse in einem bestimmten Zeitintervall

Die mittlere Impulszahl, die in einem Kanal gemessen wird, wäre nur dann exakt der richtige Wert, wenn die Anzahl der Einzelmessungen unendlich groß ist. Da in der Praxis eine Probe normalerweise nur einmal gemessen wird, weicht dieser Meßwert vom wahren Wert ab, und zwar im Mittel um den statistischen Fehler nach Gleichung (54).

Beim Spektrumstripping ist der statistische Fehler für die gemessene Impulszahl y_j im j -ten Fenster:

$$\Delta y_j = \sqrt{y_j} \quad (55)$$

Der statistische Fehler bei der Messung der Referenzspektren ist:

$$\Delta c_i = \sqrt{c_i} \quad (56)$$

$$\Delta c_{ij} = \sqrt{c_{ij}} \quad (57)$$

Mit Gleichung (56) und (57) gilt nach SACHS /78/ für den Fehler des Fraktionskoeffizienten a_{ij} :

$$\Delta a_{ij} = \Delta \frac{c_{ij}}{c_i} = \frac{1}{c_i^2} \sqrt{c_{ij}^2 \cdot c_i + c_{ij} \cdot c_i^2} \quad (58)$$

Durch Umformung von Gleichung (58) ergibt sich:

$$\Delta a_{ij} = \frac{c_{ij}}{c_i} \cdot \sqrt{\frac{1}{c_i} + \frac{1}{c_{ij}}} \quad (59)$$

Der Gesamtfehler beim Spektrumstripping Δx_i (ohne Berücksichtigung des statistischen Fehlers der Nulleffektmessung) ergibt sich nach SCHAPER et al. /80/:

$$\Delta x_i = \frac{1}{a_{ii}} \cdot (\Delta a_{ii} \cdot x_i + \Delta y_i) \quad \text{für } i = n \quad (60)$$

$$\Delta x_i = \frac{1}{a_{ii}} \cdot [\Delta a_{ii} \cdot x_i + \Delta y_i + \sum_{j=n}^{i+1} (\Delta a_{ji} \cdot x_j + a_{ji} \cdot \Delta x_j)]$$

für $i = n-1, n-2, \dots, 1$

Aus Gleichung (60) geht hervor, daß der Fehler beim Spektrumstripping kumulativ und für jedes Nuklid unterschiedlich groß ist. Die Impulszahl des Radionuklids mit dem höchsten Photopeak und der geringsten Überlappung läßt sich am genauesten bestimmen. Das Nuklid mit dem niedrigsten Photopeak und der größten Überlappung weist hingegen den größten Fehler auf.

Eine Modifikation der beschriebenen Strippingmethode wurde von SCHAPER et al. angegeben /80/. Als Fraktionskoeffizient wird das Verhältnis der Impulszahl c_{ij} im j -ten Fenster zur Impulszahl c_{ii} im nuklidspezifischen i -ten Fenster bestimmt. Der Fraktionskoeffizient hat somit folgende Form:

$$a_{ij} = \frac{c_{ij}}{c_{ii}} \quad (61)$$

wobei c_{ii} = Impulszahl des i -ten Nuklids im i -ten (nuklidspezifischen) Fenster

Aus Gleichung (61) folgt trivialerweise, daß

$$a_{ii} = \frac{c_{ii}}{c_{ii}} = 1 \quad (62)$$

weshalb im Koeffizientenschema (51) alle a_{ii} der Hauptdiagonalen durch 1 ersetzt werden können.

Das Spektrumstripping erfolgt in diesem Fall etwas vereinfacht nach folgendem Schema, wobei hier x_i die Anzahl der Impulse im i -ten Fenster bezeichnet:

$$\begin{aligned} x_i &= y_i && \text{für } i = n \\ & && (63) \\ x_i &= y_i - \sum_{j=n}^{i+1} a_{ji} \cdot x_j && \text{für } i = n-1, n-2, \dots, 1 \end{aligned}$$

Der Gesamtfehler berechnet sich hier folgendermaßen /80/:

$$\begin{aligned} \Delta x_i &= \Delta y_i && \text{für } i = n \\ & && (64) \\ \Delta x_i &= \Delta y_i + \sum_{j=n}^{i+1} (\Delta a_{ji} \cdot x_j + a_{ji} \cdot \Delta x_j) && \text{für } i = n-1, n-2, \dots, 1 \end{aligned}$$

Im Vergleich zum Stripping nach RUDOLPH und HEYMAN hat die Modifikation nach SCHAPER et al. den Vorteil, daß der Fehler des Fraktionskoeffizienten Δa_{ii} in der Hauptdiagonalen eliminiert ist.

Das Spektrumstripping ist eine relativ einfache Methode, bis zu drei Nukliden ist der Rechenaufwand durchaus manuell mit Hilfe eines Taschenrechners zu bewältigen. Bei 5 - 6 Nukliden ist allerdings ein erheblicher Zeitaufwand erforderlich.

Der größte Nachteil des Spektrumstripping ist die limitierte Auswahl von Radionukliden, die in dem Gemisch vorhanden sein dürfen. Als Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit der Stripping-Methode gilt, daß keine Überlappung eines niederenergetischen Nuklids in ein höheres Fenster vorhanden sein darf. Daher können Nuklide mit Spektrumanteilen oberhalb ihres Photopeaks (Summenpeaks, zusätzliche Photopeaks geringer Intensität, Bremsstrahlung) praktisch nicht verwendet werden. Die Hauptphotopeaks müssen soweit auseinanderliegen, daß keine Überlappung auftritt.

Neben den eben erwähnten Einschränkungen müssen die Radionuklide eine Reihe weiterer Anforderungen erfüllen. Aus Gründen der Lagerfähigkeit und der Eignung für Langzeitexperimente soll eine Mindesthalbwertszeit von ca. einem Monat nicht unterschritten, wegen der Abfallbeseitigungsprobleme eine solche von ca. sechs Monaten aber auch nicht überschritten werden. Die Herstellung der Nuklide im Reaktor und die radiochemische Trennung sollten möglichst einfach sein, um einerseits die Kosten niedrig zu halten, und andererseits Verunreinigungen mit Fremdnukliden zu vermeiden.

Aus der Vielzahl bekannter Radionuklide kommt nur eine sehr kleine Gruppe in Frage, die allen Anforderungen einigermaßen genügt. Das Standardsortiment umfaßt derzeit 6 Nuklide, nämlich ^{125}I , ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{85}Sr , ^{95}Nb und ^{46}Sc . Die Spektren dieser Nuklide sind in Abbildung 14 und ihre Eigenschaften in Tabelle 4 zusammengefaßt.

3.1.3.1.4 Matrix-Methode

Produktion im Reaktor, radiochemische Trennbarkeit, Zähleffizienz und Halbwertszeit beruhen auf bzw. sind feste Eigenschaften der Nuklide und können nicht beeinflußt werden. Die Anzahl verwendbarer Radionuklide läßt sich jedoch erheblich vergrößern, wenn die Methode der Gammaspektumanalyse Überlappungen von niederenergetischen Nukliden in höhere Fenster zuläßt.

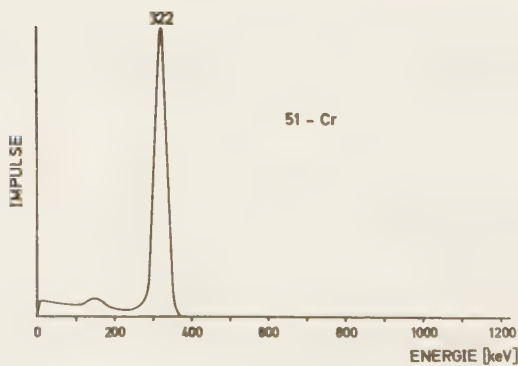
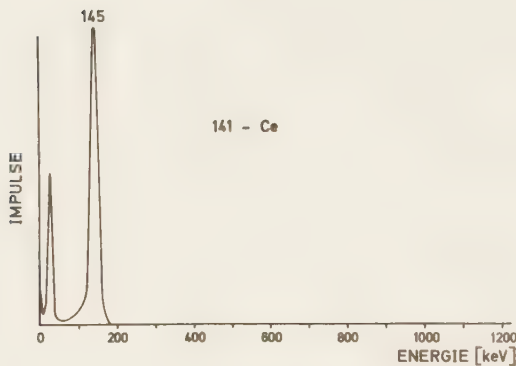
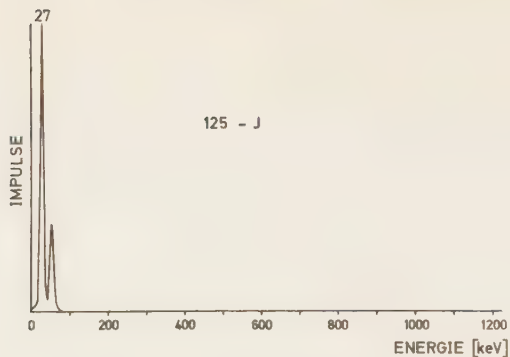


Abbildung 14: Spektren der Nuklide ^{125}I , ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{85}Sr , ^{95}Nb und ^{46}Sc . Alle Spektren sind auf gleiche Höhe des Hauptphotopeaks normalisiert und im gleichen Maßstab abgebildet. Die Meßdaten sind aus /29/ entnommen, ^{125}I nach eigenen Daten.

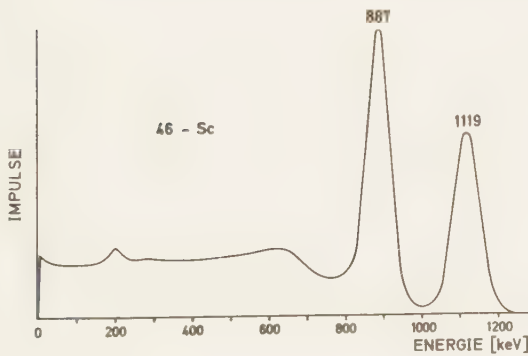
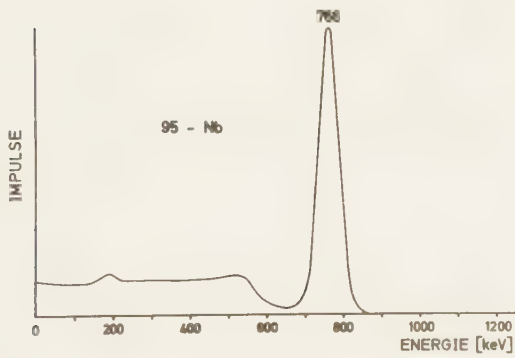
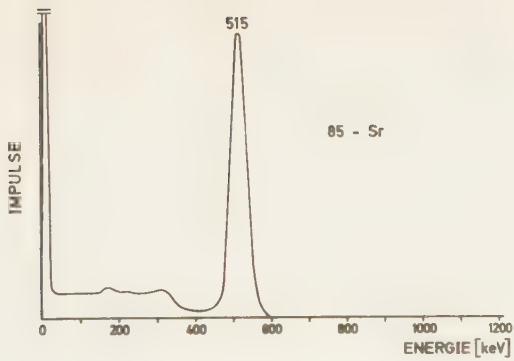


Abbildung 14 (Fortsetzung): Spektren der Nuklide ^{125}I , ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{85}Sr , ^{95}Nb und ^{46}Sc .

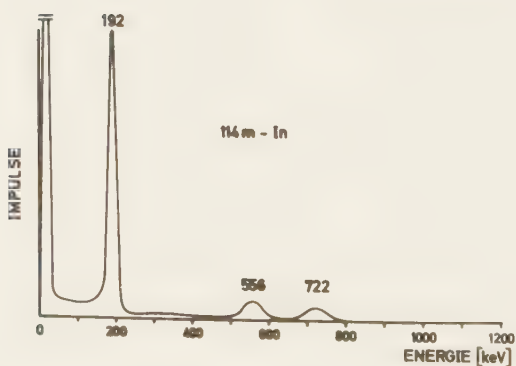
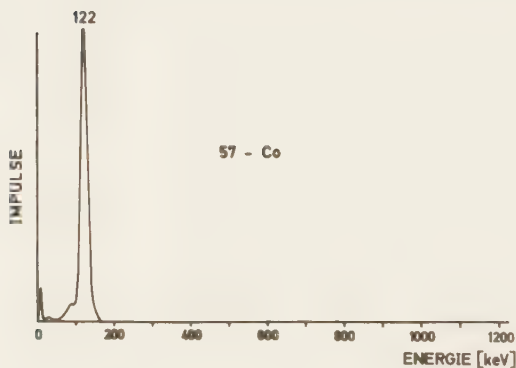
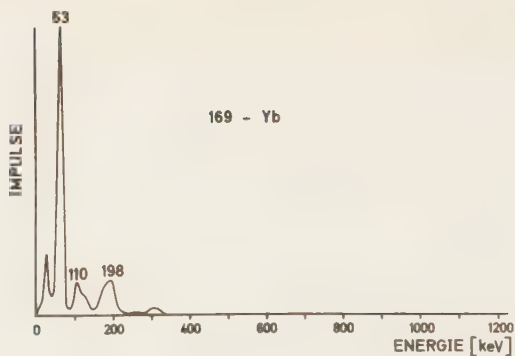


Abbildung 15: Spektren der Nuklide ^{57}Co , ^{169}Yb , $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{203}Hg und ^{65}Zn . Alle Spektren sind auf gleiche Höhe des Hauptphotopeaks normalisiert und im gleichen Maßstab abgebildet. Die Meßdaten sind aus [29] entnommen.

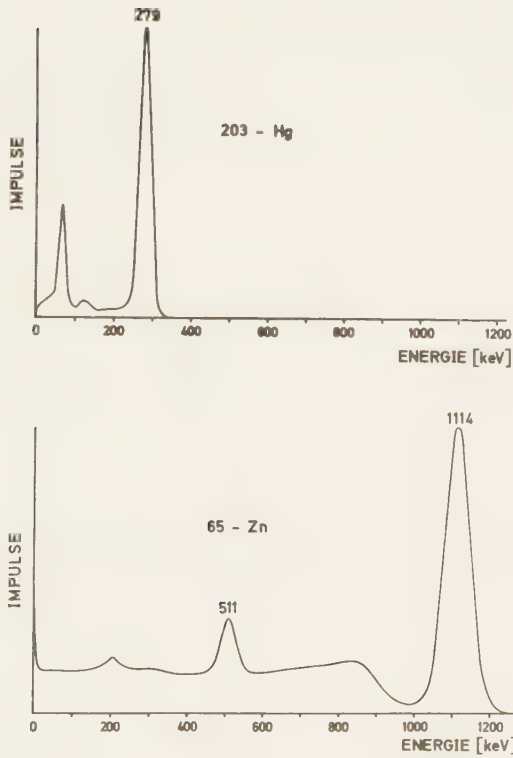


Abbildung 15 (Fortsetzung): Spektren der Nuklide ^{57}Co , ^{169}Yb , $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{203}Hg und ^{65}Zn .

NUKLID	HWZ (TAGE)	ZERFALLSART	GAMMAPEAKS (MeV) / INTENSITÄT (%)	BETAPEAKS (MeV)	LIEFERBARKEIT
45-Ca	165	β^-		0.252	3M
46-Sc	84	β^-	0.068-0.078 90-98% 0.889 100% 1.120 100%		3M, NEN
51-Cr	27.8	K-Einfang	0.320 9%		3M, NEN
54-Mn	290	K-Einfang	0.835 100%		3M, NEN
59-Fe	45	β^-	0.143 0.8% 0.192 2.8% 1.095 56% 1.292 44%	1.570	3M, NEN
57-Co	270	K-Einfang	0.014 9% 0.122 87% 0.136 11% 0.692 0.1%		3M, NEN
65-Zn	245	K-Einfang, β^+	0.511 3.4% 1.115 59%	0.327	3M, NEN
68-Ge	275	K-Einfang	0.511 176% 0.800 0.4% 1.078 3.5% 1.240 0.1% 1.870 0.2%	1.900	NEN

Tabelle 4: Radionuklidtafel

NUKLID	HWZ (TAGE)	ZERFALLSART	GAMMAPEAKS (MeV) / INTENSITÄT (%)	BETAPEAKS (MeV)	LIEFERBARKEIT
85-Sr	64	K-Einfang	0.514 100 %		3M, NEN
95-Nb	35	β^-	0.765 100 %	0.160	3M
103-Ru	39.4	β^-	0.497 88 % 0.610 6 %	0.700	NEN
109-Cd	470	K-Einfang	0.088		3M, NEN
114m-In	50	K-Einfang, isomerer Übergang	0.192 17 % 0.558 3.5 % 0.724 3.5 %		3M
113-Sn	115	K-Einfang	0.255 1.8 % 0.079 (113m-Sn) 0.6 %		3M, NEN
125-I	60	K-Einfang	0.035 7 %		3M
141-Ce	32	β^-	0.145 48 %	0.581	3M, NEN
153-Gd	242	K-Einfang	0.070 2.4 % 0.099 55 %		NEN
169-Yb	33	K-Einfang	0.063 45 % 0.110 18 % 0.131 11 % 0.177 22 % 0.198 35 % 0.308 10 %		3M

Tabelle 4: Radionuklidtafel (Fortsetzung)

NUKLID	HWZ (TAGE)	ZERFALLSART	GAMMAPEAKS (MeV) / INTENSITÄT (%)	BETAPEAKS (MeV)	LIEFERBARKEIT
203-Hg	47	β^-	0.279 77 %	0.214	NEN

Tabelle 4: Radionuklidtafel (Fortsetzung).

Für 19 Nuklide, die zur Markierung von Microspheres verwendet werden, sind Halbwertszeit (HWZ), Zerfallsart (β^- = Elektronenemission, β^+ = Positronenemission, K-Einfang = Einfang eines Hüllenelektrons aus der K-Schale, außer bei 45-Ca bei allen Nukliden γ -Zerfall), Gamma- und Betapeaks sowie deren Intensität angegeben.

Bei der Mehrzahl der aufgeführten Nuklide tritt außerdem charakteristische Röntgenstrahlung im niederenergetischen Bereich auf, die der Übersichtlichkeit halber nicht aufgezählt wurde.

Die Daten sind entnommen aus: LEDERER, C.M., J. M. HOLLANDER, I. PERLMAN: Table of Isotopes, J. Wiley & Sons, New York, 1967

Da in verschiedenen Nuklidtafeln teilweise leicht abweichende Angaben bzgl. der Halbwertszeit, der Energie der Photopeaks und der Intensität zu finden sind, sollte diese Tatsache bei einem Vergleich mit anderen Arbeiten berücksichtigt werden.

Die Lieferfirmen sind: 3M = 3M Company, USA; NEN = New England Nuclear, USA.

Als weitere Nuklide stehen dann zu Verfügung: 169-Yb, 57-Co, 114m-In, 203-Hg, 65-Zn (Abb. 15), außerdem 113-Sn, 45-Ca, 109-Cd, 54-Mn, 59-Fe, 153-Gd, 103-Ru, 68-Ge (ohne Abbildung). Die Eigenschaften der genannten Nuklide und Lieferbarkeit durch die Hersteller sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Theoretisch lassen sich mit diesen Nukliden 19 konsekutive Durchblutungsmessungen an einem Versuchsobjekt durchführen.

Auf Grund der angeführten Überlegungen und der Tatsache, daß Regressionsanalyse und Peakflächenbestimmung wegen ihrer Aufwendigkeit nicht in Frage kommen, mußte ein Verfahren entwickelt werden, das folgende Anforderungen erfüllen kann:

- a) Es sind beliebige Überlappungen der Einzelspektren erlaubt, mit der Einschränkung, daß die Photopeaks wenigstens soweit auseinanderliegen, daß eine eindeutige Zuordnung zu einem Fenster für beide Nuklide getrennt möglich ist (Abb. 16 - 18).
- b) Die Fenster dürfen einander nicht überlappen.
- c) Die rechnerische Auswertung muß auf einem 16 kB BASIC-programmierbaren Tischrechner der Klasse bis 50 000 ,-- DM, wie er in medizinischen Forschungslabors häufig anzutreffen ist, realisierbar sein.

Als Ergebnis wurde die Matrix-Methode entwickelt:

Es gilt die Voraussetzung, daß n Nuklide ($i = 1, 2, \dots, n$) und n Fenster ($j = 1, 2, \dots, n$) vorhanden sind. Die Überlappungsfaktoren werden nach Gleichung (61) bestimmt:

$$a_{ij} = \frac{c_{ij}}{c_{ii}}$$

Ein Fenster muß übrigens nicht notwendigerweise dem intensivsten Photopeak zugeordnet sein, sondern kann evtl. auch einem Röntgenpeak oder dem Photopeak eines Tochternuklids korrespondieren, wenn sich dadurch eine bessere Fensterkonfiguration und Auflösung ergibt.

Das Koeffizientenschema hat dann folgende Form:

$$\begin{array}{c}
 \text{F E N S T E R} \\
 \begin{array}{c}
 1 \quad 2 \quad \dots \quad j \quad \dots \quad n \\
 \hline
 \begin{array}{l}
 \text{N} \quad 1 \quad \left[\begin{array}{ccccc} 1 & a_{12} & & a_{1j} & a_{1n} \end{array} \right. \\
 \text{U} \quad 2 \quad \left[\begin{array}{ccccc} a_{21} & 1 & & a_{2j} & a_{2n} \end{array} \right. \\
 \vdots \\
 \text{L} \quad i \quad \left[\begin{array}{ccccc} a_{i1} & a_{i2} & & 1 & a_{in} \end{array} \right. \\
 \vdots \\
 \text{D} \quad m \quad \left[\begin{array}{ccccc} a_{n1} & a_{n2} & & a_{nj} & 1 \end{array} \right.
 \end{array}
 \end{array}
 \end{array}
 \quad (65)$$

Daraus ergibt sich die Koeffizientenmatrix A:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix} \quad (66)$$

wobei $a_{ii} = 1$.

Die Nettoimpulszahl x_i des i-ten Nuklids im i-ten Fenster ist gesucht. Der Vektor x aller unbekannten Nettoimpulszahlen der in der Mischung vorhandenen Nuklide ist:

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \quad (67)$$

Die gemessene Impulszahl y_j im j -ten Fenster eines komplexen Gammaskpektrums kann gemessen werden und ist bekannt. Der Vektor y aller gemessenen Impulszahlen in den einzelnen Fenstern ist:

$$y = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} \quad (68)$$

Die gemessene Impulszahl y_j im j -ten Fenster setzt sich zusammen aus den Impulsen des zugehörigen Photopeaks $a_{jj} \cdot x_j$ ($j=i$) und den Überlappungen der übrigen Nuklide $a_{ij} \cdot x_i$ ($i = 1, 2, \dots, j-1, j+1, j+2, \dots, n$) (Abb. 16 - 19). Die allgemeine Gleichung für y_j lautet:

$$y_j = a_{1j} \cdot x_1 + a_{2j} \cdot x_2 + \dots + a_{ij} \cdot x_i + \dots + a_{nj} \cdot x_n \quad (69)$$

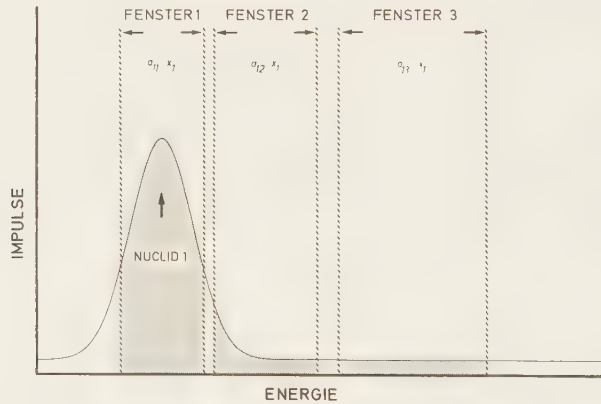
Aus der Gleichung (69) geht hervor, daß sich die Impulszahl im j -ten Fenster als Linearkombination der Einzelspektren (ähnlich der Regressionsanalyse) darstellen läßt. Es resultiert ein inhomogenes lineares Gleichungssystem mit n Unbekannten und n Gleichungen. Nach Transposition der Koeffizientenmatrix A kann das Gleichungssystem in Matrizenschreibweise dargestellt werden:

$$y = A' \cdot x \quad (70)$$

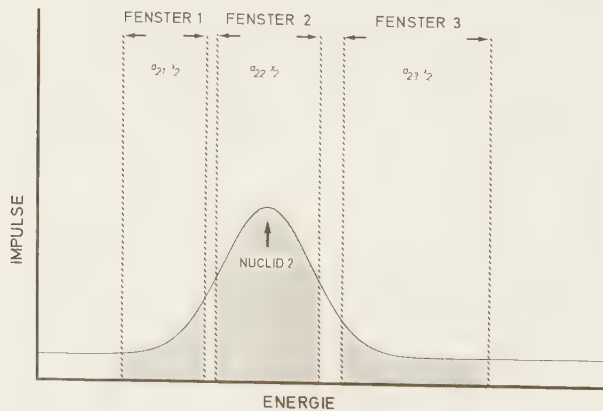
Die Lösung des Gleichungssystems (70) erhält man durch Inversion der Koeffizientenmatrix A' :

$$x = (A')^{-1} \cdot y \quad (71)$$

Abbildungung 16 - 19: Diese Abbildungen sollen die Matrix-Methode veranschaulichen. Die gezeichneten Spektren wurden nach einer GAUSS'schen Normalverteilungsfunktion vom Rechner simuliert. Die graugetönten Flächen entsprechen der integrierten Impulszahl zwischen der Unter- und Obergrenze des jeweiligen Fensters. Die mathematisch-symbolische Beschreibung der einzelnen Spektrumbestandteile ist angegeben. Als Beispiel werden 3 Nuklide gewählt.



Abbildungung 16: Spektrum des 1. Nuklids



Abbildungung 17: Spektrum des 2. Nuklids

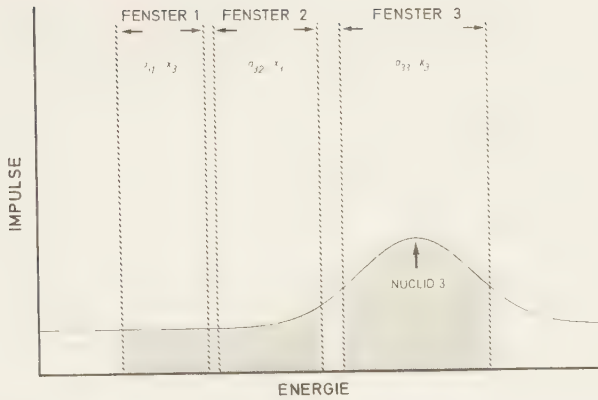


Abbildung 18: Spektrum des 3. Nuklids

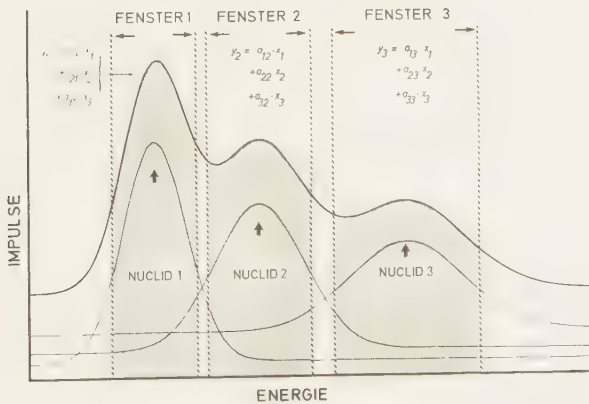


Abbildung 19: Überlagertes Spektrum der drei Nuklide aus Abb. 16 - 18. Das Spektrum der Radionuklidmischung zeigt deutlich, daß die Peakmaxima durch die Superposition der Spektrumanteile aller drei Nuklide nicht mehr in der Mitte der Fenster liegen. Die quantitative Analyse einer solchen Radionuklidmischung ist mit der Strippingmethode nicht möglich.

Auf das bei der Matrixinversion verwendete GAUSS-JORDAN-Verfahren wird bei der Besprechung des Rechnerprogrammes noch eingegangen werden.

Fehler bei der Matrixmethode:

Es treten folgende Fehler auf:

a) Koeffizientenfehler Δa_{ij} :

Der Koeffizientenfehler Δa_{ij} ist der statistische Meßfehler der Koeffizienten a_{ij} nach Gleichung (61) und Rechenvorschrift (58).

b) Rundungsfehler bei der Matrixinversion:

Der Rundungsfehler bei der Matrixinversion wird durch die begrenzte Mantissenlänge der internen Zahlendarstellung im Rechner verursacht. Die Größe des Rechenfehlers hängt im wesentlichen davon ab, welcher Rechner und welcher Inversionsalgorithmus verwendet wird, und ob die Programmiersprache Variablen doppelter Genauigkeit ('double precision') zuläßt.

Wie später bei den methodischen Validitätstests noch gezeigt werden wird, ist der Rundungsfehler in der Praxis vernachlässigbar klein und wird bei den folgenden Betrachtungen nicht berücksichtigt.

c) statistischer Fehler Δy_j :

Hierbei handelt es sich um den Meßfehler des Spektrums der Radionuklidmischung im j-ten Fenster nach Gleichung (55).

Formale Vorbemerkungen zur Fehlerrechnung:

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden im Koeffizientenschema (65) die Fenster als Spalten und die Nuklide als Zeilen aufgeführt. Durch diese Darstellung läßt sich in einfacher Weise die Analogie zum Spektrum auf dem Bildschirm des Gammaspektrometers nachvollziehen, auf dem die Fenster als Spalten erscheinen, während sich die überlappenden Anteile der Nuklide den Zeilen entsprechend "übereinanderlegen".

Aufgrund dieser Anordnung mußte bei der Formulierung des Gleichungssystems (70) die Koeffizientenmatrix A erst transponiert werden. Zur Vereinfachung der Schreibweise wird im folgenden auf das Transpositionszeichen (') verzichtet und folgende Vereinbarungen getroffen:

- (a) A sei die transponierte Koeffizientenmatrix A' mit $A = (a_{ji})$
- (b) B sei die invertierte und transponierte Koeffizientenmatrix $(A')^{-1}$ mit $B = (b_{kj})$ ($k=1,2,\dots,n$)
- (c) x sei der Vektor der unbekannten Radionuklidmengen mit $x = (x_k)$
- (d) y sei der Vektor der gemessenen Impulszahlen des Radionuklidgemisches mit $y = (y_j)$
- (e) die zugrundeliegenden Gleichungen seien:

$$y = A \cdot x \quad (72)$$

$$B = A^{-1} \quad (73)$$

$$x = B \cdot y \quad (74)$$

Fehlerrechnung:

a) Grundgleichung:

Da alle Elemente a_{ji} der Koeffizientenmatrix A und alle Elemente y_j des Vektors y mit einem gewissen statistischen Meßfehler behaftet und somit nicht genau bekannt sind, bezeichnet man ein solches Gleichungssystem als "approximiertes Gleichungssystem" (approximate algebraic linear equations) / 44/.

Das "wahre" Gleichungssystem sei:

$$y^* = A^* \cdot x^* \quad (75)$$

Gleichung (75) kann in folgender Form geschrieben werden:

$$y + dy = (A + dA) \cdot (x + dx) \quad (76)$$

wobei die Matrizen bzw. Vektoren $dA = (da_{ji})$, $dx = (dx_i)$ und $dy = (dy_j)$ die Differenzen (=Meßfehler) zwischen den Elementen des "wahren" und des approximierten Gleichungssystems enthalten. Durch Ausmultiplizieren von Gleichung (76) erhält man unter Einsetzen von $A \cdot x = y$:

$$A \cdot dx = dy - dA \cdot x - dA \cdot dx \quad (77)$$

Die Lösung des Gleichungssystems (77) mit $B = A^{-1}$ ergibt die Grundgleichung der Differentiale für die Analyse approximierter linearer Gleichungssysteme /44/:

$$dx = B \cdot dy - B \cdot dA \cdot x - B \cdot dA \cdot dx \quad (78)$$

b) Veränderungen des Lösungsvektors x bei gleichzeitiger Veränderung der Koeffizientenmatrix A und des Vektors y:

Der Lösungsvektor x, der die unbekannten Impulszahlen x_k des k-ten Nuklids im k-ten Fenster ($k=1,2,\dots,n$) enthält, kann als Funktion der Koeffizientenmatrix A und des Vektors y aufgefaßt werden:

$$x = f(A,y) \quad (79)$$

Die Veränderungen dx des Lösungsvektors, die durch Veränderungen dA und dy der Koeffizientenmatrix A und des Vektors y hervorgerufen werden, können durch partielle Differentiation bestimmt werden.

Die partielle Ableitung 1. Ordnung von $x = B \cdot y$ nach a_{ji} ergibt unter Beibehaltung der Matrizenschreibweise:

$$\frac{\partial x}{\partial a_{ji}} = \frac{\partial B}{\partial a_{ji}} \cdot y \quad (80)$$

Durch Einsetzen von $y = A \cdot x$ folgt aus Gleichung (80):

$$\frac{\partial x}{\partial a_{ji}} = \frac{\partial B}{\partial a_{ji}} \cdot A \cdot x \quad (81)$$

Differenziert man die Einheitsmatrix $B \cdot A = I$ partiell nach a_{ji} , so erhält man:

$$\frac{\partial B}{\partial a_{ji}} \cdot A = -B \cdot \frac{\partial A}{\partial a_{ji}} \quad (82)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (82) in (81) folgt:

$$\frac{\partial x}{\partial a_{ji}} = -B \cdot \frac{\partial A}{\partial a_{ji}} \cdot x \quad (83)$$

In $\frac{\partial A}{\partial a_{ji}}$ ist das Element in der j-ten Zeile und i-ten Spalte Eins, während alle übrigen Elemente Null sind. Multipliziert man die rechte Seite der Gleichung (83) aus, ergibt sich schließlich für die Einzelelemente x_k :

$$\frac{\partial x_k}{\partial a_{ji}} = -x_i \cdot b_{kj} \quad (i, j, k=1, 2, \dots, n) \quad (84)$$

Die Ableitung 1. Ordnung von $x = B \cdot y$ nach y_j ist:

$$\frac{\partial x}{\partial y_j} = B \cdot \frac{\partial y}{\partial y_j} \quad (85)$$

Für die Einzelelemente x_k resultiert dann aus Gleichung (85):

$$\frac{\partial x_k}{\partial y_j} = b_{kj} \quad (j, k=1, 2, \dots, n) \quad (86)$$

Gleichung (83) und (85) entsprechen den partiellen Ableitungen 1. Ordnung der Grundgleichung (78) nach a_{ji} und y_j :

$$dx \approx - B \cdot dA \cdot x + B \cdot dy \quad (87)$$

Die gemischte Ableitung 2. Ordnung von $- B \cdot dA \cdot dx$ wurde jedoch in Gleichung (87) vernachlässigt. Denn es ist bekannt, daß der Einfluß der sogenannten "gemischten" Ableitungen 2. und höherer Ordnung auf die abhängige Variable sehr gering ist, da sich zufällige Fehler gleichmäßig auf beide Vorzeichen verteilen und damit die gemischten Summanden sich größtenteils gegenseitig aufheben. Die Vernachlässigung der höheren Ableitungen ist daher in der Fehlerrechnung durchaus üblich, wenn es sich um statistische Meßfehler handelt. Das Gleichheitszeichen, das im folgenden der Einfachheit weiterverwendet wird, ist in obigem Sinne zu interpretieren.

In Einzelelementschreibweise erhält man für Gleichung (87):

$$dx_k = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n (-b_{kj} \cdot da_{ji} \cdot x_i) + \sum_{j=1}^n (b_{kj} \cdot dy_j) \quad (88)$$

für $i, j, k=1, 2, \dots, n$

Durch Einsetzen der Meßfehler Δa_{ji} und Δy_j ergibt sich folgende Abhängigkeit für den Fehler des Elementes Δx_i des Lösungsvektors x :

$$\Delta x_k = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n (- b_{kj} \cdot \Delta a_{ji} \cdot x_i) + \sum_{j=1}^n (b_{kj} \cdot \Delta y_j) \quad (89)$$

Vergleicht man die Fehlerrechnung der Methode nach SCHAPER et al. (Gleichung (64))

$$\Delta x_i = \Delta y_i \quad \text{für } i=n$$

$$\Delta x_i = \Delta y_i + \sum_{j=n}^{i+1} (\Delta a_{ji} \cdot x_j + a_{ji} \cdot \Delta x_j)$$

für $i=n-1, n-2, \dots, n$

mit Gleichung (89) für die Matrixmethode, so erkennt man sofort, daß die Fehlergröße Δx_j in der letzteren nicht mehr auftritt. Bei der Matrixmethode erscheint nur noch der Koeffizientenfehler und der Fehler der Messung der Radionuklidmischung (=Organprobe). Ein systematisch akkumulativer Fehler unter Bevorzugung bestimmter Radionuklide (nämlich derjenigen am höher-energetischen Ende des Spektrums) ist daher bei der Matrixmethode ausgeschlossen.

c) Quantitative Berechnung des Fehlers Δx_k :

Der radioaktive Zerfall und die Szintillationsmessung sind statistische Prozesse und folgen einer POISSON-Verteilung, die bei hohen Impulszahlen in eine GAUSSsche Normalverteilung übergeht.

Werden im ganzen Spektrum oder in einem Teilbereich des Spektrums während einer bestimmten Zeitdauer die auftretenden Impulse gemessen, entspricht dies einer Stichprobe. Die Impulsrate während dieser Zeit ist ein Mittelwert, der mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit exakt der wahre Wert ist, von dem sich jedoch sagen läßt, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich der wahre Wert innerhalb eines

bestimmten Intervalles um den Mittelwert befindet. Dieses Intervall ist die Standardabweichung σ .

Die Standardabweichung kann für jedes Element der Koeffizientenmatrix A und des Vektors y der gemessenen Impulszahlen angegeben werden (s. Gleichungen (55) und (59)). Es erhebt sich somit die Frage, ob auch für jedes Element des Lösungsvektors x die Standardabweichung bzw. das Grenzwertintervall der "Unsicherheit" (uncertainty) berechnet werden kann.

KUPERMAN zeigt in seiner Monographie über approximierete lineare Gleichungssysteme /44/ verschiedene Möglichkeiten zur Berechnung der Unsicherheitsgrenzen des Lösungsvektors auf. Von diesen erscheint die statistische Methode im vorliegenden Fall am besten geeignet zu sein, da die zugrundeliegenden Prozesse und Messungen ebenfalls statistisch exakt erfaßbar sind. Das statistische Verfahren nach KUPERMAN dient daher im folgenden als Grundlage für die Berechnung der Standardabweichung und des Vertrauensbereiches im Rahmen der Matrixmethode.

Es sei a_{ji} der Mittelwert des i-,j-ten Koeffizienten und der wahre Wert sei a_{ji}^* . Die Differenz zwischen gemessenem Mittelwert und wahren Wert ist:

$$da_{ji} = a_{ji}^* - a_{ji} \quad (90)$$

Da a_{ji} normalverteilt ist und a_{ji}^* eine Konstante darstellt, ist auch da_{ji} normalverteilt mit dem Mittelwert Null und der Standardabweichung σ_{ji} .

Es sei ferner y_j der Mittelwert der Messung einer Radionuklidmischung (=Organprobe) im j-ten Fenster, der wahre Wert sei y_j^* .

$$dy_j = y_j^* - y_j \quad (91)$$

Auch dy_j ist normalverteilt mit dem Mittelwert Null und der Standardabweichung σ_j , da y_j normalverteilt und y_j^* konstant ist.

Wenn eine Messung weder von einer vorhergehenden beeinflusst wird, noch selbst eine nachfolgende Messung beeinträchtigt, sind diese Messungen voneinander unabhängig. Da die Messungen für a_{ji} und auch für y_j tatsächlich voneinander unabhängig sind, können a_{ji} und y_j selbst als Zufallsvariable aufgefaßt werden. Wegen der Konstanz von a_{ji}^* und y_j^* folgt schließlich aus Gleichung (90) und (91), daß da_{ji} und dy_j ebenfalls Zufallsvariablen sind.

Aus der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist bekannt, daß für das Produkt einer Zufallsvariablen mit einem Skalar folgendes gilt /99/:

- (a) $z_1, z_2, \dots, z_n$ seien Zufallsvariablen mit den Mittelwerten $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ und den Varianzen $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_n$, und
- (b) $a_1, a_2, \dots, a_n$ seien Konstanten, und es gelte:
- (c)
$$y = a_1 \cdot z_1 + a_2 \cdot z_2 + \dots + a_n \cdot z_n \quad (92)$$

Wenn die Voraussetzungen (a) - (c) erfüllt sind, dann ist y ebenfalls eine Zufallsvariable mit folgenden drei Eigenschaften:

- (1) Mittelwert von y :

$$\mu_y = a_1 \cdot \mu_1 + a_2 \cdot \mu_2 + \dots + a_n \cdot \mu_n \quad (93)$$

- (2) Varianz von y :

$$\sigma_y^2 = a_1^2 \cdot \sigma_1^2 + a_2^2 \cdot \sigma_2^2 + \dots + a_n^2 \cdot \sigma_n^2 \quad (94)$$

- (3) Wenn $z_1, z_2, \dots, z_n$ normalverteilt sind, dann ist auch y normalverteilt mit dem Mittelwert μ_y (gegeben durch (1)) und der Varianz σ_y^2 (gegeben durch (2)).

Gleichung (93) und (94) und Aussage (3) gelten nach dem zentralen Grenzwertsatz, vorausgesetzt n ist groß und σ^2 endlich, auch dann, wenn die Mittelwerte $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ der Zufallsvariablen Null sind, oder wenn die Zufallsvariablen nicht normal-, aber gleichverteilt sind.

Mit den oben besprochenen Voraussetzungen ist es nunmehr zulässig, die Standardabweichungen σ_{x_k} der unbekannten Impulszahlen x_k ($k=1,2,\dots,n$) zu berechnen.

Ausgehend von Gleichung (88) kann dx_k geschrieben werden als:

$$dx_k = - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n x_i \cdot b_{kj} \cdot da_{ji} + \sum_{j=1}^n b_{kj} \cdot dy_j \quad (95)$$

$$\text{wobei } dx_k = x_k^* - x_k \quad (k=1,2,\dots,n) \quad (96)$$

Da da_{ji} und dy_j unabhängige Zufallsvariablen mit dem Mittelwert Null sind, folgt nach (93), (94) und Aussage (3), daß auch dx_k eine Zufallsvariable mit dem Mittelwert Null ist; es folgt weiterhin, daß dx_k normalverteilt ist, wenn da_{ji} und dy_j normalverteilt sind. Aus Gleichung (96) kann schließlich entnommen werden, daß dx_k im statistischen Sinne die Standardabweichung σ_{x_k} von x_k darstellt.

Somit kann unter Bezug auf Gleichung (92) und (94) die Standardabweichung σ_{x_k} formuliert werden als:

$$\sigma_{x_k} = \sqrt{\left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n (x_i \cdot b_{kj})^2 \cdot \sigma_{ji}^2 + \sum_{j=1}^n b_{kj}^2 \cdot \sigma_j^2 \right)} \quad (97)$$

Die Standardabweichung σ_{x_k} der gesuchten Nettoimpulszahl x_k des i -ten Nuklids im i -ten Fenster des Spektrums ist bei der Matrixmethode durch Gleichung (97) eindeutig definiert.

d) Vertrauensgrenzen für x_k :

Da es sich bei x_k , a_{ji} und y_j um normalverteilte Zufallsvariablen handelt, kann der Vertrauensbereich nach den Schranken der Standardnormalverteilung festgelegt werden.

Es sei: z_a = Schranke für a_{ji}
 z_y = Schranke für y_j
 z_{x_k} = Schranke für x_k

Unter Verwendung von Gleichung (97) erhält man:

$$z_{x_k} \cdot \sigma_{x_k} = \sqrt{\left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n (x_k \cdot b_{kj})^2 \cdot (z_a \cdot \sigma_{ji})^2 + \sum_{j=1}^n b_{kj}^2 \cdot (z_y \cdot \sigma_j)^2 \right)} \quad (98)$$

Nach Umformung von Gleichung (98) ergibt sich schließlich für die Vertrauensgrenzen von x_k :

$$z_{x_k} = \frac{1}{\sigma_{x_k}} \cdot \sqrt{\left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n (x_i \cdot b_{kj})^2 \cdot (z_a \cdot \sigma_{ji})^2 + \sum_{j=1}^n b_{kj}^2 \cdot (z_y \cdot \sigma_j)^2 \right)} \quad (99)$$

Nach Gleichung (99) können die Vertrauensgrenzen der Elemente des Lösungsvektors x berechnet werden. In der Praxis wird man folgende Bereiche bzw. Grenzen wählen:

$z_a = z_y = 1.96$ für den 95% - Vertrauensbereich, oder
 $z_a = z_y = 2.58$ für den 99% - Vertrauensbereich.

3.2 Praktische Messungen von radioaktiven Proben mit dem Gamma-spektrometer

In den folgenden Abschnitten wird neben der Beschreibung der apparativen Ausstattung die praktische Durchführung der Messungen radioaktiver Proben im Rahmen der Microspheresmethode behandelt.

3.2.1 Messung hoher Aktivitäten

Aufgrund der Nichtlinearität des Szintillationskristalls und der Photomultiplier bei hohen Impulsraten und bedingt durch die Totzeit des Systems kann die zu injizierende Microspheresmenge nicht direkt im Bohrlochkristall gemessen werden. Eine Ausnahme bilden Kleinterversuche, wenn die Impulsrate nicht größer als ca. 10^6 Impulse/min ist /53/.

Für die indirekte Messung hoher Aktivitäten werden bevorzugt die Aliquotmethode und die Ganzkörpermessung herangezogen.

3.2.1.1 Aliquotmethoden

Bei den Aliquotmethoden wird die Menge der zu injizierenden Aktivität, die im Ganzen nicht meßbar ist, durch Entnahme und Messung eines kleinen Teiles ("Aliquot") und anschließende Hochrechnung mittels eines zusätzlichen Parameters (Volumen, Gewicht) bestimmt.

Es gibt mehrere Variationen der Aliquotmethode. Nach HOLTZ et al. wird die zur Injektion erforderliche Menge der Stammsuspension in ein Plastikröhrchen gefüllt und mit einer entsprechenden Menge 0.9 %iger NaCl-Lösung auf das gewünschte Injektionsvolumen verdünnt. Aus der verdünnten Suspension werden n Aliquotproben gleichen Volumens (je nach Aktivität 10 - 100 μ l) entnommen und im Gammaskpektrometer gemessen /35/. Die Aktivität der zu injizierenden Microspheresmenge wird über das Volumen errechnet:

$$I_{inj(ber)} = \frac{\sum_{k=1}^n I_{ali,k}}{n} \cdot \frac{V_s + V_{verd}}{V_{ali}} - \sum_{k=1}^n I_{ali,k} \quad (100)$$

wobei $I_{inj(ber)}$ = berechnete Impulszahl der zu injizierenden
Microspheresmenge
 $I_{ali,k}$ = Impulszahl in der k-ten Aliquotprobe
 V_s = Volumen der Stammsuspension vor der Verdünnung
 V_{verd} = Verdünnungsvolumen (0.9 % NaCl)
 V_{ali} = Volumen der Aliquotprobe
 n = Anzahl der entnommenen Aliquotproben

Voraussetzung für alle Aliquotmethoden ist eine homogene Suspension der Microspheres bei der Entnahme der Aliquotproben. Die Stamm- und die verdünnte Suspension müssen daher durch mechanisches Schütteln bzw. Ultraschall in jedem Fall entsprechend vorbereitet werden.

Bei der von HOLTZ et al. beschriebenen Methode treten folgende Fehler auf:

- a) Pipettierfehler $\Delta V_{ali,k}$, ΔV_s , ΔV_{verd}
- b) Meßfehler $\Delta I_{ali,k}$

Der Pipettiergesamtfehler ΔV_{ali} kann durch Erhöhung der Anzahl der Aliquotproben, der Meßgesamtfehler ΔI_{ali} kann zusätzlich durch Verlängerung der Meßzeit vermindert werden. ΔV_s und ΔV_{verd} beruhen auf einmaligen Pipettiervorgängen und können nicht verringert werden.

HOLTZ et al. schätzten den Fehler der Methode experimentell für 3 Radionuklide ($V_s = 0.4$ ml, $V_{verd} = 3$ ml, $V_{ali} = 0.05$ ml, $n = 5$) /35/. Dabei wurde $I_{inj(ber)}$ einmal mit der oben beschriebenen Methode berechnet und zum anderen nach Aufteilung in 20 Einzelproben durch direkte Messung ermittelt. Die direkt gemessene Impulszahl betrug 99.8 ± 1.7 % der durch die Aliquotmethode berechneten Aktivität. Dieser erstaunlich geringe Fehler deutet auf eine sehr sorgfältige Pipettiertechnik hin.

LOGON et al. beschrieben eine modifizierte Aliquotmethode /48/. Die Aliquotprobe wird direkt aus der Stammsuspension entnommen und zusammen mit der Pipette im Gammaskpektrometer gemessen. Die zu injizierende Microspheresmenge wird aus der Stammsuspension abgezogen und das Gewicht der Injektionsspritze vor und nach dem Aufziehen bestimmt. Das Volumen der Injektionssuspension wird aus der Gewichts-differenz und dem spezifischen Gewicht ermittelt. Schließlich wird die Impulszahl des Injektionsvolumens mit Hilfe der Aliquotprobe errechnet:

$$I_{inj(ber)} = \frac{1}{G_{spez}} \cdot \frac{\sum_{j=1}^m G_{voll,j} - \sum_{j=1}^m G_{leer,j}}{m} \cdot \frac{\sum_{k=1}^n I_{ali,k}}{V_{ali}} \quad (101)$$

- wobei $I_{inj(ber)}$ = berechnete Impulszahl der zu injizierenden
Microspheresmenge
 $I_{ali,k}$ = Impulszahl in der k-ten Aliquotprobe
 V_{ali} = Volumen der Aliquotprobe
 $G_{leer,j}$ = Gewicht der Injektionsspritze vor dem Aufziehen
bei der j-ten Wägung
 $G_{voll,j}$ = Gewicht der Injektionsspritze nach dem Aufziehen
bei der j-ten Wägung
 G_{spez} = spezifisches Gewicht der Stammsuspension
 m = Anzahl der Wägungen
 n = Anzahl der Aliquotproben

Es treten folgende Fehler auf:

- a) Pipettierfehler ΔV_{ali}
- b) Wägefehler ΔG_{leer} , ΔG_{voll}
- c) Meßfehler $\Delta I_{ali,k}$

Im Vergleich zur Aliquotmethode nach /35/ (Gleichung (100)) tritt in Gleichung (101) zusätzlich der Wägefehler ΔG auf. Die Wägegesamtfehler ΔG_{leer} und ΔG_{voll} und der Meßgesamtfehler ΔI_{ali}

können durch Mehrfachwägung bzw. Meßzeitverlängerung reduziert werden. Der Pipettiergesamtfehler ΔV_{ali} kann durch Erhöhung der Aliquotprobenzahl verringert werden.

LOGON et al. bestimmten den Fehler ihrer Aliquotmethode ebenfalls experimentell, allerdings nicht wie in /35/ durch Vergleich mit einer direkten Messung, sondern durch ein indirektes Verfahren. Die Injektionsspritze wurde 10 cm über dem Bohrloch gemessen und über einen Korrelationsfaktor auf eine direkte Bohrlochmessung umgerechnet. Die nach beiden Verfahren berechneten Impulszahlen stimmten innerhalb 2 % überein /48/. Da es sich hier um einen Vergleich indirekter Messungen handelt, hat der experimentell bestimmte Fehler von LOGON et al. eine geringere Aussagekraft über die Validität der Methode als derjenige nach HOLTZ et al.

Der grundlegende Nachteil aller Aliquotmethoden ist der hohe Zeitaufwand, der erforderlich ist, um reproduzierbare und genaue Ergebnisse zu erhalten, da sich die Reduzierung des Gesamtfehlers nur durch eine Verringerung der Einzelfehler erreichen läßt. Eine Verringerung der Einzelfehler, soweit überhaupt möglich, verlangt zeitintensive Prozeduren in Form von Mehrfachmessungen bzw. Meßzeitverlängerung.

Angenommen, für jedes Nuklid werden 5 Aliquotproben entnommen und jede dieser Proben wird 10 min gemessen, dann sind bei der Vorbereitung eines Versuches mit 6 konsekutiven Durchblutungsmessungen allein 5 Std. Meßzeit für die Aliquotproben nötig. Durch die Vorkehrungen, die beim Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen zur Vermeidung einer Kontamination getroffen werden müssen, vergrößert sich der Aufwand beim Pipettieren und Wiegen erheblich, so daß die Vorbereitung eines solchen Versuches in der Praxis einen ganzen Arbeitstag in Anspruch nehmen würde.

Ein weiterer, gravierender Nachteil dieser Methode ist, daß die Größe des Fehlers bei bestimmten Tätigkeiten bzw. Messungen (Pipettieren, Wiegen) nicht zuletzt von der individuellen Geschicklichkeit und Sorgfalt der ausführenden Personen abhängt.

3.2.1.2 Ganzkörpermessung

Es gibt sowohl direkte als auch indirekte Verfahren der Ganzkörpermessung.

Ein direktes Verfahren ist die Veraschung nach RUDOLPH und HEYMAN /75/. Der Tierkadaver wird nach dem Versuch portioniert und bei 230°C verascht. Die veraschten Proben werden im Bohrlochkristall direkt gemessen. Die injizierte Aktivität ergibt sich aus der Summe der Impulszahlen aller Einzelproben.

Da nur der Meßfehler ΔI auftritt, ist das Verfahren sehr genau. Der Veraschungsofen bedeutet jedoch einen zusätzlichen apparativen Aufwand. Der Zeitaufwand (Portionierung, Veraschung, Abfüllen der Proben, Meßzeit) ist auf jeden Fall höher als bei der Aliquotmethode. Der Gesamtzeitaufwand wird zumindest dann ineffektiv hoch, wenn z. B. nur ein Organ (Herz, Niere, Gehirn) und das Herzzeitvolumen untersucht werden sollen.

Ein methodisch nicht unbedenkliches Verfahren wurde von NEUTZE et al. beschrieben /60/. Bei der direkten Messung des portionierten Tierkadavers würde ohne Veraschung wegen des geringen Volumens der Probenröhrchen (je nach Durchmesser ca. 2 - 8 g/Röhrchen bei 2.5 cm Füllhöhe) eine sehr große Anzahl von Proben anfallen. Es wird daher von jedem größeren Organ ein Fünftel als "Aliquot" entnommen und gemessen. Die injizierte Aktivität wird als Summe der mit dem Faktor 5 multiplizierten Aliquotorganproben und - im Falle kleinerer Organe - der Gesamtorganproben errechnet.

Da in verschiedenen Organen teilweise erhebliche Unterschiede in der Durchblutung einzelner Organstrukturen auftreten (Niere, Gehirn: Mark - Rinde; Herz: linker - rechter Ventrikel), wäre die Entnahme eines Aliquots als repräsentative Stichprobe für die Gesamtdurchblutung und damit die Gesamtaktivität eines solchen Organs nur dann zulässig, wenn es vorher homogenisiert wurde, um eine gleichmäßige Verteilung der Microspheres zu gewährleisten. Dies wird von NEUTZE et al. nicht erwähnt. Ohne Homogenisierung ist seine Methode jedoch mit unkalkulierbaren Fehlern behaftet.

Die indirekte Ganzkörpermessung mit einem zylinder- bzw. scheibenförmigen Kristall wurde verschiedentlich bei Kleintierversuchen angewandt /37,40/. Das Versuchstier wird bei der Messung in einem bestimmten Abstand vom Detektor positioniert, der so gewählt wird, daß die Impulsrate die Grenzwerte des Detektorsystems (Totzeit, Photomultiplierdrift etc.) nicht überschreitet. Mit Hilfe eines Korrelationsfaktors wird die bei der Ganzkörpermessung erhaltene Impulszahl schließlich auf Bohrlochverhältnisse umgerechnet.

Die Hauptfehlerquelle dieser Methode liegt in der Zählgeometrie. Jedes Versuchstier weist bezüglich seiner Körperform, -größe und der Lage der Organe gewisse Unterschiede auf, die sich nicht exakt zueinander in Beziehung setzen lassen. Es wurden zwar Versuche unternommen, Geometriefaktoren für 2-dimensionale Proben zu bestimmen /58/, doch können diese nicht ohne weiteres auf ein 3-dimensionales Objekt wie z.B. eine Ratte übertragen werden. Bestenfalls können solche Faktoren für bestimmte Größenintervalle experimentell ermittelt werden, wobei ein gewisser Fehler von vorneherein in Kauf genommen werden muß.

Noch komplizierter werden die Verhältnisse, wenn mehrere Radionuklide in einem Versuchstier gemessen werden sollen. Da das Verhältnis des Photopeaks zu Spektrumanteilen im Bereich des Comptonkontinuums wesentlich von der Zählgeometrie abhängt, müssen die Überlappungsfaktoren für verschiedene Zählgeometrie-anordnungen getrennt bestimmt und beim Spektrumstripping oder der Matrixmethode eingesetzt werden.

Wegen dieses Aufwands und dem trotzdem verbleibenden Restfehler ist die indirekte Ganzkörpermessung bei mehr als einem Radionuklid praktisch kaum durchführbar und wurde in der Literatur, soweit bekannt, auch nicht angewendet.

3.2.1.3 Abschirmungsmethode

Ein mögliches Verfahren zur direkten Messung hoher Aktivitäten im Bohrlochkristall ist die Abschirmung mit Blei (wurde jedoch,

soweit bekannt, in der Literatur bisher nicht erwähnt). Wegen der erforderlichen Wandstärke (Zentelwertdicke für ^{137}Cs = 2.3 cm !) und dem vergleichsweise kleinen Bohrlochdurchmesser (ca. 1.5 - 3 cm) bleibt nur wenig Raum für das Behältnis der Injektions-suspension. Praktisch kommen nur 1 ml - Insulinspritzen in Frage. Größere Injektionskammern, wie sie oben beschrieben wurden, können nicht verwendet werden.

3.2.1.4 Externe Distanzmessung

Wegen der angeführten Nachteile werden die oben beschriebenen Methoden zur Bestimmung der injizierten Aktivität bei uns nicht angewendet. Es wurde stattdessen das Verfahren der externen Distanzmessung entwickelt. Die Anforderungen an das Verfahren wurden wie folgt definiert:

- a) größtmögliche Genauigkeit
- b) einfache, von subjektiven Faktoren unabhängige Handhabung
- c) geringer Zeitaufwand
- d) möglichst wenig Manipulation mit offenen radioaktiven Stoffen

Ausgehend von der Tatsache, daß die Zählgeometrie bei vergleichbarer Konfiguration und Größe von Szintillationskristall und Strahlungsquelle keinen Einfluß auf die Form des Photopeaks hat (Abb. 13), wird für die Messung der zu injizierenden Aktivität ein externer Detektor mit einem 2×2 "- NaJ(Tl) -Kristall verwendet, der an die analogverarbeitende Elektronik und den Impulshöhenanalysator des Bohrlochgammasspektrometers angeschlossen ist. Die Umschaltung zwischen externem (Zylinder-) und internem (Bohrloch-) Kristall erfolgt durch einen Kippschalter. Die Hochspannungsversorgung ist für beide Detektoren getrennt.

Auf dem Detektor ist ein Probenhalter angebracht, der mit einer Einspannvorrichtung für den gleichen Probenröhrchentyp versehen ist, wie er im Bohrlochdetektor Verwendung findet. Der Probenhalter ist so konstruiert, daß das Probenröhrchen exakt auf die Mittelachse des Zylinderkristalls zentriert werden kann. Der Unterrand des Probenröhrchens kann innerhalb eines Bereiches von 0 - 50 cm auf jeden beliebigen Abstand von der Detektorober-

fläche eingestellt werden.

In der Praxis läuft die Messung folgendermaßen ab:

Nach dem Abfüllen der Stammsuspension in die Injektionskammern wird solange gewartet, bis alle Microspheres auf den Boden sedimentiert sind, wodurch gleichbleibende Zählgeometrie gewährleistet wird. Anschließend wird die Injektionskammer zusammen mit dem Plastikröhrchen in den Probenhalter gespannt und der entsprechende Abstand eingestellt. Die eigentliche Messung erfolgt wie im internen Detektor.

Die Berechnung der zu injizierenden Aktivität erfolgt nach:

$$I_{inj(ber)} = f_{(int/ext)} \cdot I_{ext} \quad (102)$$

wobei $I_{inj(ber)}$ = berechnete Impulszahl der zu injizierenden Microspheresmenge, umgerechnet auf Bohrlochverhältnisse
 $f_{(int/ext)}$ = Korrelationsfaktor zwischen interner und externer Messung
 I_{ext} = extern gemessene Impulszahl der Injektions-suspension

Zur Berechnung des Korrelationsfaktors wird für jedes Nuklid eine Korrelationsprobe hergestellt, die folgende drei Kriterien erfüllen muß:

- a) bei Bohrlochmessung nicht mehr als 10% Totzeit bzw. Aktivität nicht größer als Grenzwert für Detektorsystem im Hinblick auf Stabilität und Linearität
- b) Aktivität so groß, daß auf dem externen Detektor beim gewünschten Abstand während einer Zählzeit von einem Hundertstel der Halbwertszeit oder kürzer eine Impulszahl von wenigstens 100 000 erreicht wird (Fehler mit 99 %iger Sicherheit < 1 %)
- c) gleiche Zählgeometrie wie die später zu messenden Injektionskammern

Die Korrelationsproben werden bis mindestens 100 000 Impulse gezählt und dann der Faktor durch Division der Impulsraten berechnet. Im Verlauf des Abklingens der Radioaktivität können dieselben Proben ein zweites oder drittes Mal in jeweils geringerem Abstand gemessen werden, um der Aktivität entsprechende, aktuelle Korrelationsfaktoren zu erhalten (s. auch 3.2.2.1).

Aus Gleichung (102) geht deutlich hervor, daß die Distanzmessung im Vergleich zu den verschiedenen Aliquotmethoden (Gleichung (100) und (101)) wesentlich weniger Fehler aufweist, nämlich nur den Meßfehler ΔI_{ext} . Der Meßfehler des Korrelationskoeffizienten ist an sich schon klein und ließe sich durch Verlängerung der Zählzeit teilweise noch weiter verringern. Da der Korrelationskoeffizient über einen längeren Zeitraum konstant bleibt, spielt ein etwaiger (sehr geringer) Fehler bei vergleichenden Herzzeitvolumenmessungen sowieso keine Rolle.

Wird der Abstand der Injektionskammer am externen Detektor so eingestellt, daß die Impulsrate etwa 830 Impulse/sec beträgt (wobei die Totzeit sicher unter 10% liegt), erhält man in einer Meßzeit von 2 min ca. 100 000 Impulse, entsprechend einem Fehler von weniger als 1% im 99 % - Vertrauensbereich. Mit anderen Worten: bei geringer Meßzeit läßt sich ein sehr genauer Meßwert erzielen.

Die eingangs dieses Abschnitts aufgestellten Anforderungen werden durch die externe Distanzmessung erfüllt:

a) Genauigkeit

Bei der externen Distanzmessung ist der Meßfehler ΔI_{ext} die einzige effektive Fehlerquelle. Der Meßfehler kann durch geeignete Wahl des Abstandes trotz kurzer Meßzeit klein gehalten werden. Ein etwaiger Fehler durch Temperaturschwankungen des externen Detektors tritt im vorliegenden Fall aufgrund der Raumklimatisierung praktisch nicht auf.

b) Handhabung

Da die Analogelektronik und der Impulshöhenanalysator des Bohrlochdetektors für beide Meßarten verwendet werden, muß für in-

terne und externe Messungen nur ein Gerät bedient werden. Der Mehraufwand betrifft zwei Kippschalter und ein Drehpotentiometer für die Eichung. Subjektive Fehler sind praktisch ausgeschlossen.

c) Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Vorbereitung und Messung der Injektionskammern beträgt bei 6 Nukliden weniger als eine Stunde.

d) Manipulation mit offenen radioaktiven Stoffen

Die Manipulation beschränkt sich auf die Entnahme der Microspheres aus der Stechflasche mit der Stammlösung und die Abfüllung in die Injektionskammer.

An sich ist die Distanzmessung auch im Bohrloch selbst möglich. Diese Methode hat jedoch zwei Nachteile:

a) Es können keine Kollimatoren verwendet werden, so daß sich im Einzelfall die Abschirmungsverhältnisse ungünstig auf das Spektrum auswirken können (großer Comptonanteil und Rückstreupik).

b) Der Abstand läßt sich nicht kontinuierlich einstellen und ablesen. Es müssen für verschiedene Abstände eine Reihe von Distanzhülsen zur Verfügung stehen, da einerseits Radionuklide unterschiedlicher Energie verschieden große Abstände erfordern, und andererseits im Laufe der Lagerzeit die Distanz zwei- bis dreimal wegen des Abklingens der Aktivität vermindert werden muß, um eine optimale Impulsrate zu erhalten.

3.2.2 Korrektur der Rohdaten

Die Rohdaten, die vom Gammaskpektrometer ausgedruckt werden, müssen für die weitere Verarbeitung aufbereitet werden. Die Ermittlung der dafür notwendigen Faktoren wird in den folgenden Abschnitten beschrieben.

3.2.2.1 Korrelationsfaktor für die externen Messungen

Für die Umrechnung der extern gemessenen Aktivität auf Impulszahlen, die einer internen Messung im Bohrlochkristall entsprechen, muß ein Korrelationsfaktor zwischen beiden Detektoren bestimmt werden.

Aus der Stammsuspension wird eine Korrelationsprobe hergestellt, die die in 3.2.1.4 beschriebenen Kriterien erfüllt. Diese Probe wird jeweils für verschiedene Abstände in der externen bzw. in der internen Anordnung solange gemessen bis die Impulszahl hinreichend groß ist ($> 100\ 000$). Um nach Möglichkeit einen gleich großen Fehler zu erhalten, sollte die Impulszahl bei interner und externer Messung gleich sein. Der Korrelationsfaktor ergibt sich aus:

$$f_{\text{int/ext,d}} = \frac{I_{\text{Korr/int}}}{I_{\text{Korr/ext,d}}} \quad (103)$$

wobei	$f_{\text{int/ext,d}}$	=	Korrelationsfaktor für die Umrechnung externer Messungen im Abstand d auf interne Impulszahlen
	$I_{\text{Korr/int}}$	=	Impulszahl der Korrelationsprobe bei interner Messung (Bohrloch)
	$I_{\text{Korr/ext,d}}$	=	Impulszahl der Korrelationsprobe bei externer Messung (Zylinderkristall) im Abstand d
	d	=	Abstand der Strahlenquelle von der Detektoroberfläche

Der Korrelationsfaktor wird für jedes Nuklid in seinem entsprechenden Zählfenster bei verschiedenen Abständen bestimmt. Abstandsintervalle von 1-2 cm sind meist ausreichend, um beim Abklingen der Aktivität im optimalen Impulsratenbereich zu bleiben. Die Korrelationsfaktoren müssen nur einmal bestimmt werden, solange folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- a) gleiche Zählfenster
- b) gleiche Injektionskammern bzw. -vorrichtungen

- c) gleiche Meßapparatur
- d) Temperaturkonstanz beider Detektoren

3.2.2.2 Korrekturfaktor für Glasinjektionskammern

Bei der Messung befinden sich alle Proben grundsätzlich in Polyäthylenröhrchen. Das Polyäthylen bewirkt bei guter Betastrahlenabschirmung eine verschwindend geringe Schwächung der Gammastrahlung, die zudem für alle Proben gleich ist. Da bei der Microspheresmethode nur V e r g l e i c h e der einzelnen Aktivitäten durchgeführt werden, ist eine Korrektur für die Polyäthylenschwächung nicht notwendig.

Bei der Messung der Injektionssuspension und der Residualaktivität in den Injektionskammern wird jedoch durch das Glas eine zusätzliche Schwächung der Strahlung hervorgerufen. Um diese Messungen mit den übrigen vergleichen zu können, muß für jedes Nuklid und jeden Detektor (intern/extern) ein geeigneter Korrekturfaktor bestimmt werden.

Zu diesem Zweck wird ein PE 90 - Katheter, dessen Länge der Innenkreisumfang der Injektionskammer ist, mit der Microspheresuspension gefüllt und an beiden Enden zugeschweißt. Das Füllen des Katheterstückes wird zweckmässigerweise mit einer 1er - Nadel durchgeführt, die genau in das Lumen paßt. Die Aktivität der Probe soll 10% Totzeit nicht überschreiten.

Eine Injektionskammer wird im oberen Drittel durchgeschnitten. Das Katheterstück mit der Microspheressuspension wird ringförmig auf dem Boden der Injektionskammer angebracht und das Oberteil mit einem Klebestreifen wieder befestigt. Durch die ringförmige Anordnung wird die Zählgeometrie der sedimentierten Microspheres in der Injektionskammer am besten simuliert, da sich infolge einer leichten Erhöhung in der Mitte des Bodens die Partikel am äußeren Rand ansammeln.

Die Messung der Glaskammer (zusätzlich in einem Polyäthylenröhrchen !) mit dem Katheterstück wird sowohl im internen als auch im externen Detektor durchgeführt. Anschließend wird das Katheter-

stück ohne Glaskammer nur in einem Polyäthylenröhrchen unter den gleichen Bedingungen gemessen. Der Korrekturfaktor errechnet sich aus:

$$f_{\text{Glas}} = \frac{I_{\text{Poly}}}{I_{\text{Poly+Glas}}} \quad (104)$$

wobei f_{Glas} = Korrekturfaktor für Strahlungsschwächung durch das Glas der Injektionskammer
 I_{Poly} = Impulszahl bei Messung im Polyäthylenröhrchen
 $I_{\text{Poly+Glas}}$ = Impulszahl bei Messung im Polyäthylenröhrchen u n d Glaskammer

Auch dieser Korrekturfaktor ist konstant, solange folgende Bedingungen erfüllt sind:

- a) gleiche Injektionskammern
- b) gleiche Zählfenster (Massenschwächungskoeffizient ist energieabhängig)

Bei der im vorliegenden Fall verwendeten Anordnung liegen die Korrekturfaktoren zwischen 1.09 (125-I) und 1.03 (46-Sc).

3.2.2.3 Nulleffektkorrektur und Zählzeitnormierung

Aus Gründen der Vereinfachung wurde bisher von Impulszahlen bzw. Aktivität gesprochen. Genaugenommen sind darunter Impuls r a t e n zu verstehen, die auf eine bestimmte Zeiteinheit normiert und für den Nulleffekt korrigiert sind. Da diese trivialen Umrechnungen grundsätzlich bei j e d e m Meßwert vorgenommen werden müssen, wurden sie in den vorangehenden Abschnitten nicht explizit erwähnt und werden hier stellvertretend abgehandelt.

Zur Ermittlung des Nulleffektes werden gewöhnlich mehrere leere Plastikröhrchen gemessen. Als Nulleffekt wird diejenige Impulsrate bezeichnet, die durch Selbstauslöseprozesse im Szintillations-

kristall und Photomultiplier ("Rauschen"), durch die natürliche Strahlung der Luft (Edelgase), der Detektorbaustoffe und des Probenröhrchenmaterials und durch eine etwaige Kontamination des Detektors hervorgerufen wird. Der Nulleffekt wird folgendermaßen berechnet:

$$b_{jk} = \frac{d_{jk}}{t} \quad (105)$$

wobei b_{jk} = Impuls r a t e der k-ten Nulleffektprobe im j-ten Fenster [Impulse/min]
 d_{jk} = Anzahl der Impulse der k-ten Nulleffektprobe im j-ten Fenster während der Zählzeit t [Impulse]
 t = Zählzeit [min]

Werden mehrere Nulleffektproben gezählt, errechnet sich der mittlere Nulleffekt im j-ten Fenster aus:

$$b_j = \frac{\sum_{k=1}^p b_{jk}}{p} \quad (106)$$

wobei b_j = mittlerer Nulleffekt im j-ten Fenster [Impulse/min]
 p = Anzahl der Nulleffektproben

Der Nulleffekt muß selbstverständlich für den internen und externen Detektor getrennt gemessen werden.

Die nulleffektkorrigierte Impulsrate einer beliebigen Probe erhält man schließlich aus:

$$c_{jk} = \frac{d_{jk}}{t} - b_j \quad (107)$$

wobei c_{jk} = Nettoimpulsrate der k-ten Probe im j-ten Fenster
[Impulse/min]
 d_{jk} = Anzahl der Impulse in der k-ten Probe im j-ten
Fenster während der Zählzeit t [Impulse]
 t = Zählzeit [min]

Der Wert c_{jk} entspricht der sogenannten "Impulszahl" bzw. "Aktivität", die bei den vorangehenden Berechnungen als Eingangsgröße verwendet wurde.

3.2.3 Konfiguration und Betrieb der Meßeinrichtung

3.2.3.1 Gammaspektrometer mit Bohrlochanordnung

Für die internen Messungen mit dem Bohrlochkristall wird ein AUTO-GAMMA^R SCINTILLATION SPECTROMETER, Modell 5986 (Fa. PACKARD INSTRUMENT, Inc., Downers Grove, Illinois, USA) verwendet/62,

Als Detektor dient ein 3x3"-NaJ(Tl)-Bohrlochkristall, an den ein Photomultiplier angeschlossen ist. Die Signale des Photomultipliers werden einem microprozessorgesteuerten 1024-Kanal-Impulshöhenanalysator über die vorgeschaltete Analogelektronik zugeführt. Die Darstellung der Spektren erfolgt auf einem 17"-Fernsehmonitor. Das Gerät besitzt eine Totzeitanzeige und eine automatische Totzeitkorrektur.

Die Zählfenster werden durch Anfangs-, Peak- und Stopmarkierungen definiert. Die Integration der Impulse in den einzelnen Fenstern werden im Impulshöhenanalysator durchgeführt. Die Anzahl der Fenster ist nicht beschränkt (außer durch die Auflösung von 1024 Kanälen).

Die Meßdaten werden über eine 20 mA - Schnittstelle auf einen TELETYPE - Drucker, Typ ASR 33, ausgegeben. Für jede Probe werden folgende Daten gedruckt:



Abbildung 20: Meßeinrichtung für die Gammaspektrometrie

Im unteren Gehäuse sind Szintillationskristall, Photomultiplier, Abschirmung und Probenwechsler (mit gemeinsamer Kühlung) untergebracht. Der Aufsatz beinhaltet die Analogelektronik, den Impulshöhenanalysator, den Fernsehmonitor und die Hochspannungsvorsorgung des internen Detektors. Im Vordergrund befindet sich der externe Detektor mit dem Probenhalter. Die externe Hochspannungsvorsorgung ist nicht abgebildet.

- Nummer der Probe
 - Zählzeit
 - Energie des Startmarkers
 - Impulszahl im Startmarkerkanal
 - Energie des Peakmarkers
 - Impulszahl im Peakmarkerkanal
 - Energie des Stopmarkers
 - Impulszahl im Stopmarkerkanal
 - integrierte Impulszahl des Zählfensters
- } für jedes Fenster

Der automatische Probenwechsler faßt maximal 300 Proben. Durch Justierung der Einfahrtiefe der Proben in das Bohrloch kann ein konstanter Zähleffizienzbereich für unterschiedliche Füllhöhen eingestellt werden /62/. Wir arbeiten mit einer Einfahrtiefe von 1.5 cm über dem unteren Anschlag und einer maximalen Füllhöhe von 2.5 cm. Der Zähleffizienzverlust zwischen einer punktförmigen Strahlenquelle am Boden des Probenröhrchens und einer diffus bis 2.5 cm Füllhöhe verteilten Strahlungsquelle beträgt dabei maximal 3%. Da diese extremen geometrischen Anordnungen in der Praxis relativ selten vorkommen, und im allgemeinen der Zähl-effizienzverlust sehr gering ist, führen wir keine Korrektur für unterschiedliche Füllhöhen durch.

3.2.3.2 Externer Zusatzdetektor

Der externe Detektor (Abb. 20) besteht aus einem 2x2"-NaJ(Tl)-Zylinderkristall mit Photomultiplier und Vorverstärker (Fa. C.H.F. MÜLLER, Alexanderstr. 1, 2000 Hamburg 1). Die Impuls-signale werden über einen BNC-Eingang direkt in die analog-verarbeitende Elektronik und den Impulshöhenanalysator des Bohrlochgammasspektrometers eingespeist. Die Umschaltung zwischen externem und internem Detektor erfolgt über einen Kippschalter.

Die Hochspannungsversorgung (Modell 456 H, ORTEC GmbH, Herkomer-platz 2, 8000 München 86) des externen Detektors ist unabhängig von der des Bohrlochdetektors.

3.2.3.3 Eichung der Meßeinrichtung

Beide Detektoren werden mit ^{137}Cs (Peaks bei 662 und 32 keV) geeicht. Vor der aktuellen Eichung wird die Drift kontrolliert, indem die Peakenergie des ^{137}Cs bestimmt wird. Anschließend wird der Photopeak durch Nachjustierung der Hochspannung genau auf 662 keV eingestellt. Eine etwaige Nulliniendrift wird am AD-Wandler korrigiert.

3.2.3.4 Einstellung der Zählfenster

Grundsätzlich gilt, daß die Fenstereinstellung für alle Messungen gleich sein muß. Darüberhinaus hat die Breite und Position der Fenster einigen Einfluß auf die Weiterverarbeitung der Messungen.

Die Zählfenstereinstellung soll idealerweise folgenden Voraussetzungen genügen:

- a) maximale Zählhausbeute, um bei kurzer Meßzeit eine hohe Meßgenauigkeit zu erzielen
- b) optimales Verhältnis von Nutzeffekt zu Nulleffekt
- c) geringe Empfindlichkeit für Nulllinien- und Verstärkerdrift

Eine maximale Zählhausbeute läßt sich durch möglichst breite Fenster erzielen. HEYMAN et al. setzen die Fenster ohne Zwischenräume aneinander grenzend /32/, eine Methode, die in der Literatur häufig beschrieben ist. Als Argument für diese Fenstereinstellung gibt er jedoch nicht die Zählhausbeute, sondern Driftunempfindlichkeit an. Diese Annahme ist insofern richtig, als der Photopeak in seiner Gesamtheit auch nach einer größeren Drift des Spektrums noch mit ziemlicher Sicherheit im Fenster liegt.

Die Fenstereinstellung von HEYMAN et al. hat jedoch eine beträchtliche Fehlerquelle, die quantitativ nur schwer faßbar ist. Die von ihm verwendeten Nuklide (^{125}I , ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{85}Sr und ^{95}Nb) besitzen oberhalb des Photopeaks praktisch keine meßbaren Spektrumanteile. Auf der linken Seite des Photopeaks hingegen erscheint das Comptonkontinuum im Fenster. Bei einer Verschiebung des Spektrums nach links verschwindet demnach ein gewisser Anteil

des Comptonkontinuums, ohne daß auf der rechten Seite ein entsprechender Spektrumanteil in das Fenster eintritt. Es resultiert eine Verminderung der Impulszahl im Fenster. Bei einer Verschiebung nach rechts ergibt sich der umgekehrte Effekt, nämlich eine Erhöhung der Impulszahl.

Eine bessere Stabilität im Hinblick auf Spektrumverschiebungen weist folgende Fenstereinstellung auf /18/: Das Fenster wird so gesetzt, daß die untere Fenstergrenze die Flanke der Comptonkante in derselben Höhe wie die obere Fensterbegrenzung die rechte Flanke des Photopeaks schneidet. Bei einer Drift des Spektrums heben sich dann die Zu- und Abnahme der Impulse an den Fenstergrenzen jeweils auf; die Impulszahl im Fenster bleibt konstant. Voraussetzung ist allerdings, daß die Flankensteilheit der Comptonkante und des Photopeaks etwa gleich sind, was bei Bohrloch-anordnungen fast nie der Fall ist. Ferner wird durch diese Fenstereinstellung die Auswahl der verwendbaren Radionuklide stark eingeschränkt, da die Abstände der Photopeaks so groß sein müssen, daß der niedrigere Peak nicht in die Comptonkante des nächsthöheren überlappt (nur bei Anwendung des Spektrumstripping).

Neben der relativen Instabilität bei Spektrumdrift hat die Fenstereinstellung nach HEYMAN et al. weitere Nachteile. Das Verhältnis zwischen Nutz- und Nulleffekt ist schlecht, da der Nulleffekt beidseits des Photopeaks verhältnismäßig stark ins Gewicht fällt. Auch das Verhältnis zwischen dem nuklidspezifischen Photopeak und überlappenden Spektrumanteilen anderer Nuklide ist ungünstig, wodurch sich größere Überlappungskoeffizienten ergeben. Geringfügige Veränderungen im Comptonkontinuum, die vorwiegend durch zählgeometrische Effekte bedingt sind, aber auch impulsratenabhängige Effekte oberhalb des Photopeaks (z.B. Summenpeaks) bewirken bei einem ungünstigen Verhältnis zwischen Photopeak und überlappenden Spektrumanteilen erhebliche Fehler bei der Berechnung der Nettoaktivität eines Nuklids sowohl mit der Stripping- als auch mit der Matrixmethode, da es sich hierbei praktisch um nichtstatistische Veränderungen der Koeffizientenmatrix handelt.

Aus den oben angeführten Gründen verwenden wir eine andere Fenstereinstellung als HEYMAN et al. Die Fensterunter- und -obergrenzen werden so gesetzt, daß der Peak symmetrisch im Fenster liegt. Die flachen Schultern beider Flanken werden auf gleicher Höhe abgeschnitten (Abb. 21). Mit dieser Einstellung können auch die externen Messungen der zu injizierenden Aktivität durchgeführt werden.

Das Verhältnis von Nutz- zu Nulleffekt ist gut, ebenso das Verhältnis zwischen nuklidspezifischem Photopeak und überlappenden Spektrumanteilen. Als Beispiel wird auf Abb. 27 verwiesen, wo ein Spektrum mit 8 Nukliden und dazugehöriger Fenstereinstellung dargestellt ist. Die Empfindlichkeit für Spektrumdrift ist im vorliegenden Fall von geringerer Bedeutung, da bei unserer Meßeinrichtung nicht mehr als 0.5% Drift über 24 Stunden (entspricht einer Verschiebung des 137-Cs-Peaks (662 keV) um 3 keV) auftritt.

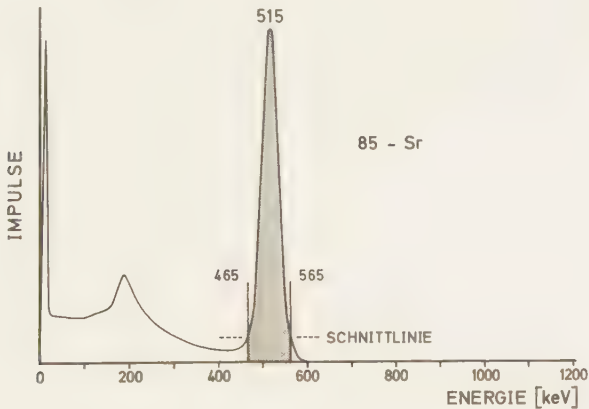


Abbildung 21: Fenstereinstellung am Beispiel des 85-Sr

Fensterunter- (465 keV) und -obergrenze (565 keV) werden symmetrisch zur Peakenergie gesetzt (515 ± 50 keV). Die Breite wird so gewählt, daß asymmetrische Teile des Peaks zu beiden Seiten abgeschnitten werden. Beide Fenstergrenzen schneiden die Peakflanken in gleicher Höhe.

3.2.4 Praktische Berechnungen

Im folgenden werden einige praktische Berechnungen behandelt, die bei der Vorbereitung eines Versuches durchgeführt werden müssen.

3.2.4.1 Halbwertszeit-Korrektur der radioaktiven Dotierung

Die radioaktive Dotierung wird pro Charge nur einmal bestimmt. Für die später anfallenden Versuche muß die aktuelle radioaktive Dotierung durch Korrektur der ursprünglich ermittelten Aktivität nach dem Zerfallsgesetz berechnet werden. Das Zerfallsgesetz lautet:

$$N_t = N_o \cdot e^{-\lambda \cdot t} \quad (107)$$

wobei N_t = Aktivität zum Zeitpunkt t [Impulse/min]
 N_o = Aktivität zur Ausgangszeit [Impulse/min]
 λ = Zerfallskonstante [Tage^{-1}]
 t = verstrichene Zeit [Tage]

Die Zerfallskonstante enthält die Halbwertszeit:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T}$$

wobei T = Halbwertszeit [Tage]

Die Korrekturformel für die radioaktive Dotierung ist unter Berücksichtigung von Gleichung (107):

$$r_{i,t} = r_{i,o} \cdot e^{-\left(\frac{\ln 2}{T_i} \cdot t\right)} \quad (108)$$

wobei $r_{i,t}$ = radioaktive Dotierung des i-ten Nuklids zum Zeitpunkt t des Versuchs [Impulse/min]
 $r_{i,0}$ = radioaktive Dotierung des i-ten Nuklids zum Zeitpunkt der Messung der Dotierungsprobe [Impulse/min]
 t = Zeitdifferenz zwischen der Messung der radioaktiven Dotierung und dem aktuellen Versuch [Tage]
 T_i = Halbwertszeit des i-ten Nuklids [Tage]

3.2.4.2 Indikatormenge in einer Probe

Die Anzahl der Microspheres in einer Probe wird mit Hilfe der radioaktiven Dotierung berechnet:

$$N_{ik} = \frac{c_{ik}}{r_{i,t}} \quad (109)$$

wobei N_{ik} = Anzahl der Microspheres des i-ten Nuklids in der k-ten Probe
 c_{ik} = Impulsrate des i-ten Nuklids in der k-ten Probe
 $r_{i,t}$ = radioaktive Dotierung des i-ten Nuklids zum Zeitpunkt t des Versuchs [Impulse/min]

3.2.4.3 Injizierte Indikatormenge

Die Anzahl der Microspheres in der Injektionskammer vor der Injektion wird folgendermaßen berechnet:

$$N_{inj(ber),i} = \frac{(c_{i,d(ext)} - b_{i,d(ext)}) \cdot f_{Glas,i,(ext)} \cdot f_{int/ext,i,d}}{r_{i,t(int)}} \quad (110)$$

wobei $N_{inj(ber),i}$ = berechnete Anzahl der Microspheres in der Injektionskammer für das i-te Nuklid
 $c_{i,d(ext)}$ = Impulsrate der Microspheressuspension des i-ten Nuklids, gemessen in der Injektionskammer am externen Detektor im Abstand d [Impulse/min]

$b_{i,d(ext)}$	= Nulleffekt im i-ten Fenster, gemessen am externen Detektor im Abstand d [Impulse/min]
$f_{Glas,i(ext)}$	= Glaskorrekturfaktor für das i-te Nuklid am externen Detektor
$f_{int/ext,i,d}$	= Korrelationsfaktor zwischen externem und internem Detektor für das i-te Nuklid im Abstand d
$r_{i,t(int)}$	= radioaktive Dotierung des i-ten Nuklids, gemessen im internen Detektor zum Zeitpunkt der übrigen Messungen (des Versuches) [Impulse/min]

Die Berechnung der Microspheresmenge in der Injektionskammer nach Gleichung (110) sollte zur Kontrolle v o r jeder Injektion durchgeführt werden, um bei Bedarf noch Stammsuspension hinzufügen oder abziehen zu können. Wir benutzen dazu einen programmierbaren Taschenrechner.

Nach jeder Injektion bleibt eine gewisse Menge Microspheres in der Injektionskammer und den Schläuchen des Injektionsapparates zurück. Die Residualmenge kann berechnet werden:

$$N_{res(ber),i} = \underbrace{\frac{(C_{i(int)} - b_{i(int)}) f_{Glas,i(int)}}{r_{i,t(int)}}}_{\text{Injektionskammer}} + \underbrace{\frac{(C_{i(int)} - b_{i(int)})}{r_{i,t(int)}}}_{\text{Schläuche}} \quad (111)$$

wobei $N_{res(ber),i}$ = berechnete Anzahl der Microspheres in der Injektionskammer und den Schläuchen (Residualmenge) des i-ten Nuklids n a c h der Injektion

$C_{i(int)}$ = Impulsrate der zurückgebliebenen Microspheres des i-ten Nuklids, gemessen im internen Detektor [Impulse/min] für

- Injektionskammer
- Schläuche

$b_{i(int)}$	= Nulleffekt im i-ten Fenster, gemessen im internen Detektor [Impulse/min]
$f_{Glas,i(int)}$	= Glaskorrekturfaktor für das i-te Nuklid im internen Detektor
$r_{i,t(int)}$	= radioaktive Dotierung des i-ten Nuklids, gemessen im internen Detektor zum Zeitpunkt t [Impulse/min]

Die effektiv applizierte Microspheresmenge $N_{eff,i}$ des i-ten Nuklids beträgt unter Anwendung von Gleichung (110) und (111):

$$N_{eff,i} = N_{inj(ber),i} - N_{res(ber),i} \quad (112)$$

Die applizierte Impulsrate $I_{eff,i}$ ist:

$$I_{eff,i} = r_{i,t(int)} \cdot N_{eff,i} \quad (113)$$

Bei der Residualaktivität wird der Injektionskatheter nicht mitgezählt, da sich aus der Erfahrung gezeigt hat, daß keine meßbare Aktivität im Katheter verbleibt, wenn er nach der Injektion mit 5 - 10 ml physiologischer Kochsalzlösung unter starkem Druck durchgespült wird.

Die Abfüllung der Injektionskammern und die Messung der radioaktiven Dotierung wurden bereits im ersten Teil besprochen. Die Beschickung des Probenwechslers des Gammaspektrometers wird in der Programmbeschreibung "MIC - II" im Anhang ausführlich beschrieben.

3.3 Zusammenfassung des zweiten Teiles

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der quantitativen Analyse von Radionuklidgemischen. Im Anschluß an eine Einführung in die Radioaktivität und ihre Wechselwirkungen mit Materie wird das Meßverfahren der Gammaskpektrometrie eingehend behandelt. Nach einem kurzen Überblick über das Meßverfahren und die apparative Technologie werden Entstehung und Ursache der charakteristischen Bestandteile eines Gammaskpektrums dargestellt und ihre Bedeutung im Hinblick auf die quantitative Spektrumanalyse diskutiert. Als Ausdruck der vielschichtigen Abhängigkeiten zwischen Energiespektrum und Meßbedingungen (Szintillator, Abschirmung, Charakteristik der Meßelektronik, äußere Bedingungen) wird die Responsematrix und als formale Verknüpfung der Variablen die Responsefunktion eingeführt. Die Kriterien für die Rechtfertigung der Annahme einer konstanten Responsematrix werden definiert und im vorliegenden Fall für ausreichend erachtet. Eine Korrektur durch die Responsefunktion kann daher entfallen.

Im weiteren werden als etablierte Verfahren der Spektrumanalyse die Peaklokalisierung und Peakflächenbestimmung sowie die Regressionsanalyse kurz vorgestellt. Da hierfür größere EDV-Anlagen erforderlich sind, können diese relativ komplizierten Methoden in der Medizin nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Das Spektrumstripping, das bisher im Rahmen der Microspheresmethode praktisch ausschließlich verwendet wurde, wird deshalb sowohl in der Originalversion nach RUDOLPH und HEYMAN als auch in der Modifikation nach SCHAPER et al. ausführlich behandelt, wobei auch die Fehlerrechnung berücksichtigt wird. Als nachteilig erweisen sich beim Spektrumstripping die selektive Akkumulation von Fehlern im unteren Energiebereich und die geringe Zahl verwendbarer Radionuklide, was durch bestimmte Anforderungen an die Spektrumkonfiguration bedingt ist.

Als Alternative zum Spektrumstripping wurde daher die Matrixmethode entwickelt. Der theoretische Hintergrund des Matrixkonzeptes wird ausführlich dargestellt und mathematisch formuliert. Es wird eine detaillierte Fehleranalyse unternommen, die zu einer

allgemeinen Fehlergleichung führt, die derjenigen von SCHAPER et al. direkt vergleichbar ist. Als entscheidender Vorteil gegenüber der Strippingmethode wird bewiesen, daß bei der Matrixmethode z w e i Fehlerquellen weniger als in der Originalversion nach RUDOLPH und HEYMAN, und e i n e Fehlerquelle weniger als in der Modifikation nach SCHAPER et al. auftreten. Außerdem findet bei der Matrixmethode keine selektive Fehlerakkumulation statt.

D R I T T E R T E I L =====

4. RECHNERGESTÜTZTE AUSWERTUNG DER MICROSPHERESMETHODE

Die bei der Matrixmethode anfallenden Berechnungen sind zu aufwendig, um von Hand oder mit einem Taschenrechner durchgeführt zu werden. Es wurde daher ein Computerprogramm erstellt, das neben den numerischen Matrizenoperationen auch die gesamte Organisation der Auswertung von der Erfassung der Meßdaten bis zum Ausdruck der Durchblutungswerte umfaßt. Die Beschreibung dieses Programmes und einige Validitätstests unter kritischen Bedingungen sind Gegenstand des dritten Teiles.

4.1 Kurzbeschreibung des Programmes "MIC - II"

Die folgende Programmbeschreibung sollte nur einen kurzen Überblick über Struktur und Möglichkeiten von MIC - II vermitteln, da eine erschöpfende Dokumentation im Anhang (in englischer Sprache) beigelegt ist. Der interessierte Leser findet dort die Bedienungsanleitung und das Quellprogramm einschließlich programmtechnischer Einzelheiten (Variablenbeschreibung etc.). Statement-für-Statement-Flußdiagramme wurden wegen des Umfanges nicht beigelegt, können jedoch vom Autor auf Wunsch jederzeit bezogen werden. Im übrigen wird auch auf die einschlägigen Veröffentlichungen verwiesen /81,82/.

4.1.1 Software

4.1.1.1 Allgemeine Programmbeschreibung

MIC - II ist so konzipiert, daß es praktisch für alle Fragestellungen im Rahmen der Microspheresmethode eingesetzt werden kann. Die Flexibilität des Programmes ergibt sich aus der Vielzahl von Versuchsanordnungen, bei denen die Microspheresmethode Verwendung findet.

Als Voraussetzung für die Berechnung eines Durchblutungswertes muß mindestens e i n e arterielle Referenzprobe und e i n e

EINGABEPARAMETER	TYP	ERFORDERLICH *	ERKLÄRUNG
USER	Text	nein	} Identifikation des Programmlaufes (Titelblatt)
DATE	Text	nein	
CODE	Text	nein	
NUMBER	numerisch	nein	
NUMBER OF ISOTOPES	numerisch	ja	Anzahl der verwendeten Nuklide
NAMES OF ISOTOPES	Text	nein	Identifikation der Nuklide (Ausdruck)
TOTAL ACTIVITY SYRINGE	numerisch	nein	Aktivität in der Injektionsspritze oder -kammer vor der Injektion
NUMBER OF MICROSPHERES	numerisch	nein	Anzahl der Microspheres in der In- jektionsspritze oder -kammer
ARTERIAL REFERENCE SAMPLE FLOW	numerisch	ja ⁺	} Referenzzeitvolumen (Pumpe)
VENOUS REFERENCE SAMPLE FLOW	numerisch	nein ⁺	
SAMPLE NUMBER REFERENCES	numerisch	ja	Nummer der ersten und letzten Probe einer jeden Gruppe (Beschickungs- protokoll des Gammaskpektrometers)
DATA FILE NUMBER	numerisch	ja	Dateinummer auf der Datenkassette
NUMBER OF MAP	numerisch	ja	Nummer der Organprobenliste, die er- stellt oder verwendet werden soll
NUMBER OF ORGAN SAMPLES	numerisch	ja	Anzahl der Organproben
IDENTIFIER	Text	ja	Name der Organprobenliste

Tabelle 5: Eingabeparameter im interaktiven Dialog

EINGABEPARAMETER	TYP	ERFORDERLICH *	ERKLÄRUNG
ORGAN NAMES	Text	nein	Identifikation der Organproben (Ausdruck)
WEIGHT BEFORE	numerisch	nein	Gewicht der leeren Probenröhrchen
WEIGHT AFTER	numerisch	nein	Gewicht der Probenröhrchen mit den Organproben (wird hier nichts eingegeben, gilt WEIGHT BEFORE als Nettogewicht)

Tabelle 5: Eingabeparameter im interaktiven Dialog (Fortsetzung)

Die oben angegebenen Parameter werden vom Programm abgefragt.

* Parameter, die für einen ordnungsgemäßen Programmablauf u n b e d i n g t erforderlich sind, sind mit "ja" gekennzeichnet.

+ Meßdaten und Referenzzeitvolumen müssen für mindestens e i n e arterielle Referenzprobe angegeben werden. Sind Meßdaten für weitere Referenzproben vorhanden, müssen selbstverständ- lich auch die zugehörigen Referenzzeitvolumina eingegeben werden.

Solche Parameter, die nicht unbedingt erforderlich sind (mit "nein" gekennzeichnet), werden durch einfaches Drücken der RETURN-Taste ignoriert. Das Programm "merkt" sich die fehlenden Angaben durch entsprechende Einträge in die Parametertabellen.

Organprobe vorhanden sein. Mit diesen Parametern ist das Programm ablauffähig.

Eine Reihe optionaler Eingabeparameter erlaubt weitere Berechnungen (siehe auch Tabelle 5), die im folgenden aufgeführt sind:

<u>Eingabe</u>	<u>Berechnung und Ausgabe</u>
injizierte Aktivität	→ Herzzeitvolumen
injizierte Microspheresmenge	→ Anzahl der Microspheres in jeder einzelnen Probe
venöse Referenzprobe	→ arteriovenöser Shunt und shunt-korrigierte Durchblutung

Die optionalen Parameter können für jedes Nuklid frei untereinander kombiniert werden. Auf diese Weise können im Rahmen einer Microspheresstudie auch radioaktive Indikatoren verwendet werden, die nicht an Microspheres gebunden sind, z.B. 51-Cr-markierte Erythrozyten zur Blutvolumenbestimmung oder 125-I-PAH bzw 125-I-Hippuran zur Nierenfunktionsdiagnostik. In diesem Falle wird die Nettoaktivität berechnet und kann dann für weitere Auswertungen benutzt werden.

Auch der Ausdruck der Ergebnisse wurde flexibel gestaltet. Können wegen mangelnder Eingaben bestimmte Werte nicht berechnet werden, wird eine Null ausgedruckt. Wird ein ganzer Ausgabeabschnitt mangels Ergebnissen überflüssig (z.B. Herzzeitvolumen, arteriovenöser Shunt), wird der Ausdruck des Abschnittes übersprungen.

Programmtechnisch werden alle Eingaben entweder direkt in Tabellen eingetragen oder entsprechende Marker gesetzt, die dann bei der Berechnung der Ergebnisse und der Erzeugung des Ausdruckes logisch miteinander verknüpft werden. Die Druckroutinen sind modular aufgebaut und werden anhand der Tabellen aufgerufen.

4.1.1.2 Interaktive Bedienung

Die Bedienung des Programmes erfolgt auf zweierlei Weise, (1) durch Spezialfunktionstasten und (2) durch Dialog:

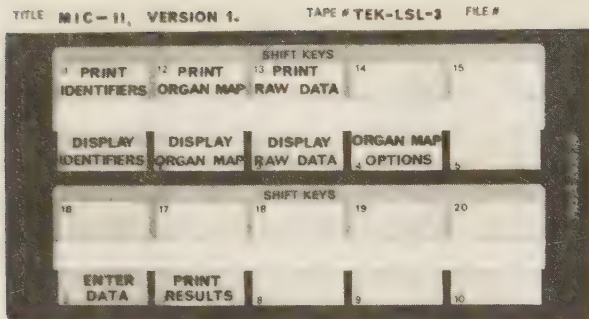


Abbildung 22: Schablone für Spezialfunktionstasten

Diese Schablone wird über das Spezialfunktionstastenfeld gelegt. Die Funktionen in den beiden oberen Reihen werden durch gleichzeitiges Drücken der Spezialfunktionstaste u n d der SHIFT-Taste ausgelöst.

(1) Spezialfunktionstasten

Es handelt sich hierbei um sogenannte "user definable keys", mit deren Hilfe bestimmte Programmodule per Tastendruck aufgerufen werden können. Auf diese Art können bei MIC - II neun verschiedene Funktionen ausgeführt werden, die sich auf die Ausgabe informativer Daten (Rohdaten, Organprobenlisten), die Editierung der Organprobenlisten, die Dateneingabe im Dialog und die Ausgabe der Ergebnisse auf dem Drucker beziehen (siehe Abb. 22). Nach Ausführung einer Funktion wird durch ein "READY" auf dem Bildschirm angezeigt, daß vom Benutzer erneut eine Spezialfunktionstaste gedrückt werden darf.

(2) Dialog

Die Eingabe von Zahlen, Text oder Editierungskommandos wird interaktiv ausgeführt. Die Aufforderung zur Eingabe von Zahlen oder Kommandos wird durch einen Pfeil (>?) mit blinkendem Fragezeichen signalisiert. Texteingaben werden durch ein Eingabefeld, begrenzt

durch zwei gegensinnige Pfeile (>? <), gekennzeichnet. Die maximale Textlänge ist durch die Anzahl der Schreibpositionen zwischen den beiden Pfeilen definiert (siehe auch Anhang).

4.1.1.3 Organprobenlisten

Eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle bei späteren Auswertungen ist die Zuordnung der Durchblutungswerte zu den Organproben einschließlich der topographischen Lage. Werden diese nur durch Nummern bezeichnet, können beim Aufsuchen der Werte in den Computerausdrucken relativ leicht Verwechslungen auftreten, die im nachhinein oft nur schwer rekonstruierbar sind.

Es wurde daher als notwendig erachtet, bereits auf dem Computerausdruck eine eindeutige Bezeichnung für jeden Durchblutungswert zu führen. Zu diesem Zweck können in den Rechner sogenannte Organprobenlisten eingegeben und auf Magnetbandkassette gespeichert werden. Beim Ausdrucken der Ergebnisse wird dann für jede Probe der zugehörige Name aus der Organprobenliste geholt und mitgedruckt.

Im allgemeinen wird man für eine Versuchsserie ein bestimmtes Sektions- und Probenentnahmeschema beibehalten, sodaß die Liste für die gesamte Dauer der Serie verwendet werden kann. Da oft mehrere Versuchsserien nebeneinander laufen, können mit dem Programm bis zu 10 verschiedene Organprobenlisten gespeichert und über eine Nummer bzw. einen "identifizier" aufgerufen werden.

Es kommt jedoch immer wieder vor, daß eine Liste geringfügig geändert werden muß, sei es, daß sich durch die aktuelle Größe eines Organs einmal mehr oder weniger Proben als üblich ergeben, oder daß einige Proben hinzukommen oder wegfallen. Um zu verhindern, daß in solchen Fällen die ganze Organprobenliste neu eingegeben werden muß, wurde ein zeilenorientierter Editor erstellt und in das Programmpaket implementiert. Mit Hilfe des Editors ist es möglich, Organprobenlisten zu verändern, und zwar durch Einfügen, Löschen und Ersetzen von Probenamen. Die Umnummerierung der Liste wird bei jeder Änderung automatisch durchgeführt.

4.1.1.4 Fehlermeldungen

Jede Eingabe von der Tastatur wird formal (numerisch/Text) und - soweit möglich - auch logisch auf Richtigkeit geprüft. Auch die Meßdaten des Gammasppektrometers, die von der Magnetbandkassette eingelesen werden, unterliegen logischen Tests, um fehlerhafte Messungen (Hängenbleiben des Probenwechslers, Veränderung der Meßparameter durch dritte Personen etc.) zu erkennen. Für die verschiedenen Fehlerkonditionen gibt es insgesamt 10 Fehlermeldungen (siehe auch Anhang).

4.1.1.5 Programmfluß

Wegen des begrenzten Arbeitsspeichers (16 KB) und der doch recht umfangreichen Arbeitstabellen, Datenbereiche und Textfelder mußte das Programm in 3 Segmente aufgeteilt werden, die sequentiell abgearbeitet werden.

Der interaktive Dialog und die Dateneingabe wurden im ersten Segment untergebracht. Das zweite und dritte Segment berechnet und druckt die Ergebnisse. Da hierzu keine Interaktion vom Benutzer erforderlich ist, wird das dritte Segment automatisch unter Programmkontrolle geladen. Die Flußdiagramme in Abb. 23 - 25 geben einen Überblick über die Programmlogik und den Kontrollfluß (entnommen aus SCHOSSER et al. /81/).

4.1.1.6 Programmspezifikationen

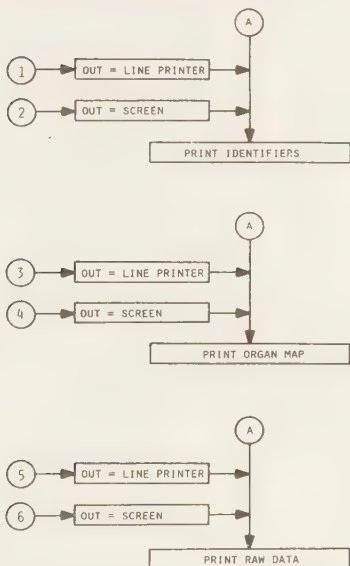
Das Programmpaket MIC-II ist in der Programmiersprache BASIC geschrieben. Es ist modular aufgebaut mit eindeutigen Schnittstellen zwischen den einzelnen Programmteilen. Besonderer Wert wurde auf einwandfreie Verzweigungstechnik zu und von den Unter-routinen gelegt. Das Programm besteht aus 1015 Anweisungen und hat ohne Datenbereiche eine Größe von 26 KB.

Für alle Matrizenoperationen wird aus Gründen der Speicherplatzeinsparung und Rechengeschwindigkeit ein ROM-residentes Unter-routinen-Paket verwendet. Die Routine für die Matrixinversion

USER-DEFINABLE KEYS

MAIN PROGRAM, MODULE 1

A) INFORMATIVE FUNCTIONS (UDK 1 - 6)



B) CONTROL FUNCTIONS (UDK 7 - 9)

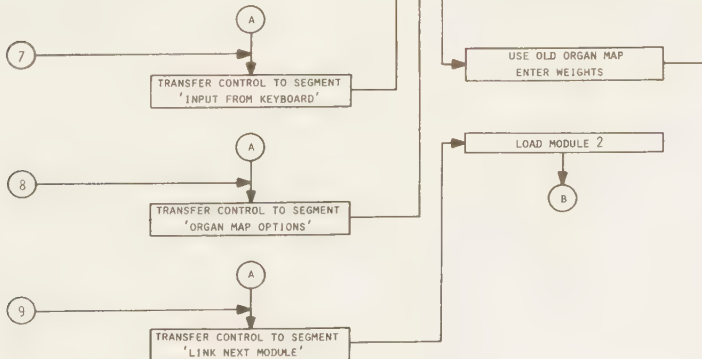
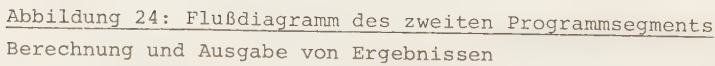


Abbildung 23: Flußdiagramm des ersten Programmsegments
Spezialfunktionstastensteuerung und interaktiver Dialog



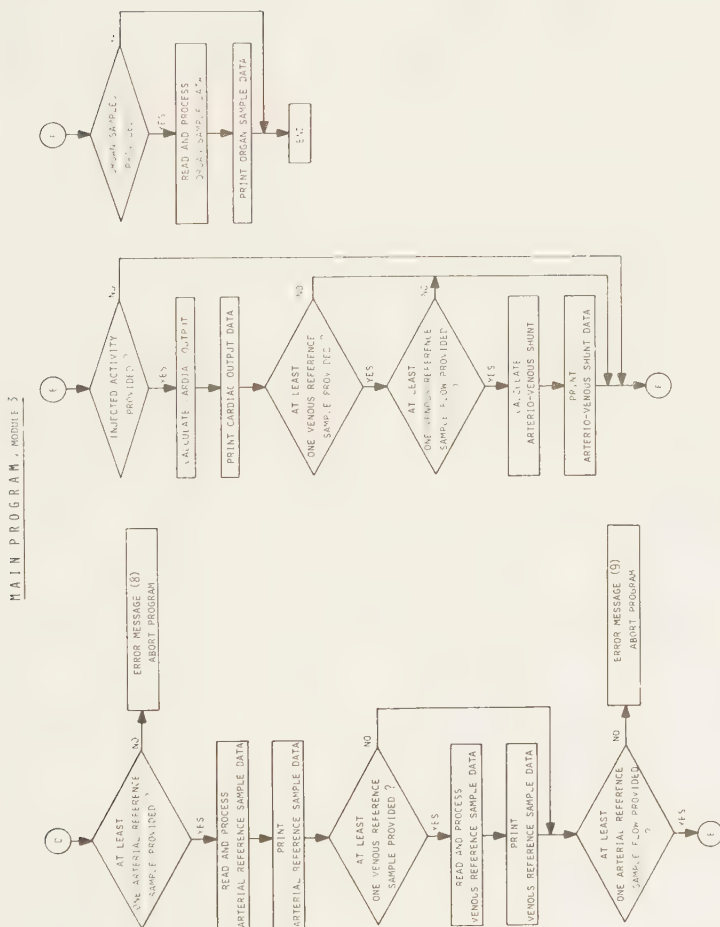


Abbildung 25: Flußdiagramm des dritten Programmsegments
Berechnung und Ausgabe von Ergebnissen

benutzt nach Angaben des Herstellers (TEKTRONIX Inc., Beaverton, Oregon, USA) das GAUSS-JORDAN-Verfahren mit vollständiger Zeilen- und Spaltenpivotierung.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß eine Korrektur für das Abklingen der Aktivität nach dem Zerfallsgesetz aus dreierlei Gründen nicht eingebaut wurde:

- a) Um die Flexibilität des Programmes für eine Vielfalt unterschiedlicher Versuchsanordnungen zu bewahren, hätte für die Zerfallskorrektur eine äußerst vielseitige Routine mit entsprechend großem Speicherplatzbedarf programmiert werden müssen. Dies hätte zu einer weiteren Zerstückelung der Programmsegmente geführt, wodurch Overlaystrukturen erforderlich geworden wären. Da jedoch hierfür vom Betriebssystem keine Unterstützung gegeben war, wäre die Programmierung äußerst komplex und aufwendig geworden. Da zu dem Zeitpunkt auch kein Speichermedium mit wahlfreiem Zugriff (Floppy Disk), sondern nur ein solches mit sequentielltem Zugriff (Magnetbandkassette) zur Verfügung stand, wäre die Programmlaufzeit wegen des zeitintensiven Umlagerens der Overlaysegmente erheblich länger geworden.
- b) Im allgemeinen werden alle Proben nach Beendigung des Versuches (Entnahme der Organproben) **g l e i c h z e i t i g** in einem Meßlauf gemessen. Fallen bei Langzeitversuchen Proben (Referenzproben) in größeren Zeitabständen an, werden sie aufbewahrt und nach Beendigung des Versuches zusammen mit den anderen Proben im Gammaspektrometer gezählt. Da nur Meßwerte des **g l e i c h e n** Radionuklids untereinander verglichen werden, ist eine Korrektur dann nicht erforderlich, wenn der Meßzeitpunkt für alle Proben gleich ist. Lediglich die injizierte Aktivität muß für den Zeitunterschied zwischen der Applikation und der Messung der Proben korrigiert werden, was mit Hilfe eines Taschenrechners durchaus von Hand zu bewältigen ist.
- c) Bei der Microspheresmethode werden keine Nuklide mit einer Halbwertszeit von weniger als 28 Tagen (^{51}Cr) verwendet.

Bei einer Meßzeit von ca. 12 Stunden (durchschnittlicher Wert) beträgt der Fehler für die letzte Probe des Nuklids mit der kürzesten Halbwertszeit maximal 1,3%, im Durchschnitt liegt der Fehler deutlich unter 1%. Es erscheint daher durchaus gerechtfertigt, diesen geringen Abklingfehler in Kauf zu nehmen.

4.1.2 Hardware

Ein wesentlicher Gesichtspunkt bei der Konzeption der Hardware war die automatische Meßdatenakquisition vom Gammaskpektrometer, da das Eintippen der Meßwerte über die Tastatur sehr zeitaufwendig und darüberhinaus auch fehleranfällig ist. Mangels eines interruptgesteuerten Echtzeitbetriebssystems wurde auf die direkte Kopplung unseres Rechners an das Gammaskpektrometer verzichtet. Wir entschieden uns für eine selbständige Magnetbandkassetten-einheit, die an die serielle 20 mA - Standardschnittstelle des Gammaskpektrometers angeschlossen wurde (Abb. 26). Nach Beendigung des Meßlaufes wird die Datenkassette aus dem Gerät am Meßplatz entnommen und für die Auswertung in ein zweites Kassettengerät am Rechner eingelegt, von wo die Daten beim Programmablauf eingelesen werden. Eine solche Lösung wäre auch für die Aufzeichnung der Probengewichte mittels einer elektronischen Waage wünschenswert, konnte jedoch aus finanziellen Gründen noch nicht realisiert werden.

Die technischen Einzelheiten des hier verwendeten Gammaskpektrometers wurden bereits ausführlich im Abschnitt 3.2.3.1 besprochen. Zur Datenakquisition am Gammaskpektrometer dient ein Magnetbandkassettengerät Typ 4923 (TEKTRONIX Inc., Beaverton, Oregon, USA). Um für andere Fragestellungen einen sofortigen Ausdruck der Meßergebnisse zu ermöglichen, wurde die Schnittstelle zur Teletype, Typ ASR 33, (TELETYPE CORPORATION, Skokie, Illinois, USA), mit einem Umschalter versehen.

Die Rechenanlage besteht aus einem Rechner TEKTRONIX 4051 mit 16 KB Arbeitsspeicher und Bildschirm, einem Matrix-ROM, einem Binary-Program-Loader-ROM (zum schnelleren Einlesen der Programme)

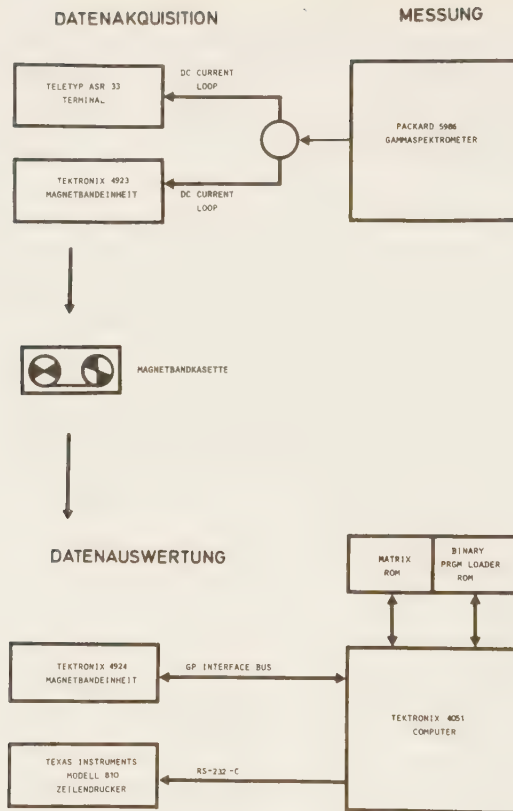


Abbildung 26: Hardwarekonfiguration

und einer RS-232-C - Schnittstelle zum Anschluß des Druckers. Eine zusätzliche (neben der im Rechner integrierten) Magnetbandkassettenstation TEKTRONIX 4924 ist an den Rechner über den GP-Interface-Bus (8-bit-parallel) angeschlossen. Sie dient zum Lesen der Datenkassette. Die Ausgabe der Ergebnisse erfolgt auf einem Zeilendrucker Modell 810 (TEXAS INSTRUMENTS Inc., Houston,

Texas, USA). Der Drucker schreibt mit einer Geschwindigkeit von 150 Zeichen/sec bei einer Schreibbreite von 132 Spalten. Der Preis des Systems ohne Gammaskpektrometer liegt knapp unter 50 000,-- DM (1978).

4.2 Validitätsprüfungen

Zur Beurteilung der Matrixmethode in praxi und zur Bewertung des Rechenprogrammes MIC-II wurden verschiedene Tests durchgeführt, deren Ergebnisse im folgenden dargelegt und diskutiert werden.

4.2.1 Matrixinversion und Rundungsfehler

Bei der Erörterung der Fehlerquellen der Matrixmethode wurde bereits im Abschnitt 3.1.3.1.4 auf den Rundungsfehler hingewiesen. Zur quantitativen Abschätzung wurde folgender Test durchgeführt /81, 82/:

Für insgesamt 8 Nuklide (125-I, 169-Yb, 141-Ce, 51-Cr, 113-Sn, 85-Sr, 95-Nb und 46-Sc) wurden am Gammapektrometer Fenster gesetzt, wobei entsprechend unseren Richtlinien für die Fenstereinstellung (vgl. Abschnitt 3.2.3.4) vorgegangen wurde. Folgende Fenstergrenzen wurden definiert:

NUKLID	START (keV)	STOP (keV)
125-I	16	40
169-Yb	86	138
141-Ce	139	170
51-Cr	291	359
113-Sn	360	436
85-Sr	468	568
95-Nb	712	814
46-Sc	820	940

Von jedem Nuklid wurde eine Probe präpariert, die Aktivitäten der Proben lagen zwischen 100 000 und 260 000 Impulsen/min im gesamten Spektrum (1 - 1000 keV). Jede der Einzelproben wurde im Gammapektrometer ausreichend lange gemessen (100 000 Impulse/min). Aus den Meßwerten wurde die Koeffizientenmatrix berechnet (Tabelle 6). Schließlich wurden die Einzelspektren mit Hilfe des Rechners addiert, so daß sich ein komplexes Gammapektrum ergab (Abb. 27).

NUKLID	ÜBERLAPPUNG (%) im Fenster							
	1	2	3	4	5	6	7	8
125-I	100.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
169-Yb	8.6	100.0	31.3	67.1	38.9	1.8	0.0	0.0
141-Ce	27.1	18.7	100.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
51-Cr	5.0	8.3	10.7	100.0	0.6	0.1	0.0	0.0
113-Sn	222.6	12.0	10.3	6.5	100.0	0.0	0.0	0.0
85-Sr	6.9	14.4	9.8	8.7	4.7	100.0	0.1	0.0
95-Nb	6.8	15.8	10.6	18.5	18.1	16.7	100.0	0.6
46-Sc	9.4	22.6	14.9	30.8	30.8	38.2	25.2	100.0

Tabelle 6: Koeffizientenmatrix (in Prozentform) einer Mischung von 8 Nukliden

Das mit dem Rechner "künstlich" erzeugte Spektrum ist identisch mit dem Spektrum, das man erhalten hätte, wenn die 8 Einzelproben zusammengemischt und dann gemessen worden wären. Der Vorteil dieses künstlichen Spektrums liegt darin, daß die Impulsrate jedes Einzelnuklids exakt bekannt ist. Da sowohl die Koeffizientenmatrix als auch das Spektrum der Mischung aus den gleichen Meßwerten berechnet wurden, spielt ein etwaiger Meßfehler keine Rolle (ist konstant).

Wenn also das künstliche Spektrum mit Hilfe der (aus denselben Meßwerten berechneten) Koeffizientenmatrix zerlegt wird, müssen berechnete (Matrixmethode) und gemessene Aktivitäten der Einzelbestandteile identisch sein. Treten dennoch Differenzen auf, so sind diese ausschließlich auf Rundungsfehler bei der Matrixinversion zurückzuführen.

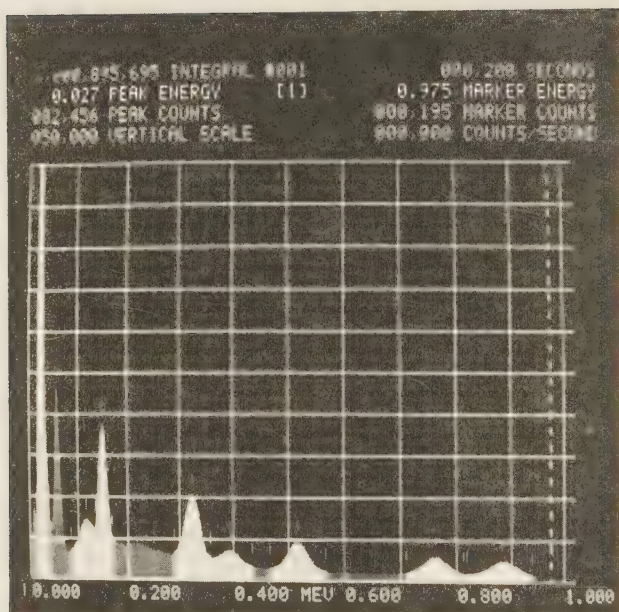


Abbildung 27: Spektrum einer Radionuklidmischung mit 8 Einzelkomponenten (125-I, 169-Yb, 141-Ce, 51-Cr, 113-Sn, 85-Sr, 95-Nb und 46-Sc). Direktaufnahme vom Bildschirm des Gammasktometers.

NUKLID	AKTIVITÄT (Impulse/min)		FEHLER (%)
	gemessen	berechnet	
125-I	178 426	178 473	+ 0.026
169-Yb	46 142	46 132	- 0.022
141-Ce	76 899	76 897	- 0.003
51-Cr	76 481	76 464	- 0.022
113-Sn	22 589	22 566	- 0.102
85-Sr	55 086	55 049	- 0.067
95-Nb	40 679	40 652	- 0.066
46-Sc	46 429	46 537	+ 0.233

Tabelle 7: Rundungsfehler bei der Zerlegung eines Spektrums mit 8 Einzelkomponenten

Die Ergebnisse des Tests sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Der Fehler beträgt zwischen $- 0.102$ und $+ 0.233$ %, wobei anzumerken ist, daß für die Darstellung von Gleitkommazahlen nur 16 Bit zur Verfügung stehen (BASIC unterstützt keine double-precision-Variablen). Die im Abschnitt 3.1.3.1.4 aufgestellte Behauptung, daß der Rundungsfehler vernachlässigbar klein ist, läßt sich durch die Ergebnisse dieser Validitätsprüfung rechtfertigen.

4.2.2 Fehler durch Spektrumdrift

Spektrumdrift entsteht vorwiegend durch Veränderungen des Verstärkungsfaktors der Photomultiplier, bedingt durch die Instabilität der Hochspannungsversorgung. Obwohl kurzfristige (und daher während der Messung praktisch nicht erfaßbare) Spannungsfluktuationen bei modernen Geräten so gut wie nicht mehr vorkommen, werden langsame Spannungsänderungen, wenn auch in geringem Maße, nach wie vor beobachtet. Unser Gammaskpektrometer zeigt ein konstantes Driftverhalten mit einer Verschiebung des 137-Cs-Peaks (662 keV) um maximal -3 keV nach links (659 keV) über einen Zeitraum von 24 Stunden. Eine Rechtsverschiebung trat nicht auf.

Das Ziel des im folgenden beschriebenen Testverfahrens ist die Abschätzung der Größenordnung, in der sich der driftbedingte Fehler bewegt. Eine exakte quantitative Beschreibung des Driftfehlers wäre mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, da sich der Rundungsfehler und der Meßfehler nicht völlig eliminieren lassen. Da die Größe des Rundungs- und auch des Meßfehlers in etwa bekannt ist, kann der Driftfehler trotzdem einigermaßen zuverlässig geschätzt werden.

Ausgangspunkt des Testes ist eine Radionuklidmischung, deren Zusammensetzung ungefähr einer Organprobe entspricht. Dabei wurde neben der Auswahl der Nuklide auch das Verhältnis der Aktivitäten untereinander berücksichtigt. Bei gleicher Microsphereszahl sind die Aktivitäten der Nuklide in ihren Photopeakfenstern nämlich durchaus unterschiedlich, hervorgerufen durch Abweichungen von Halbwertszeit, Fensterbreite, Photopeak/Comptonkontinuum-

Verhältnis und spezifischer Aktivität der Markierung. Die Nuklide, ihre Aktivitäten und Aktivitätsverhältnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Für jedes der 7 Nuklide wurde eine entsprechende Einzelprobe präpariert und zunächst ohne Spektrumdrift ausreichend lange gemessen ($> 100\,000$ Impulse). Dann wurde der ^{137}Cs -Peak in drei Stufen auf 659, 656 und 653 keV verschoben und das Gammaskpektrometer bei diesen Einstellungen kalibriert. Die Spektrumverschiebung wurde durch eine Verringerung der Hochspannung erreicht. Es ergab sich dadurch eine "simulierte" Spektrumdrift von -3, -6 und -9 keV. Bei jeder Driftstufe wurden die Einzelproben erneut gemessen ($> 100\,000$ Impulse im jeweiligen Photopeakfenster) und eine Koeffizientenmatrix berechnet. Aus den Meßwerten ohne Drift wurde ebenfalls eine Koeffizientenmatrix erstellt, so daß insgesamt 4 Koeffizientenmatrizen resultierten; sie seien mit A_0 (ohne Drift), A_1 (-3 keV), A_2 (-6 keV) und A_3 (-9 keV) bezeichnet.

Mit Hilfe der Matrizen A_1 , A_2 und A_3 wurden aus den bekannten Aktivitäten der Einzelproben, die ohne Drift gemessen wurden, die Spektren S_1 , S_2 und S_3 erzeugt. S_1 , S_2 und S_3 entsprechen denjenigen Spektren, die entstanden wären, wenn die 7 Einzelproben als Mischung bei den verschiedenen Driftstufen gemessen worden wären. Die Spektren S_1 , S_2 und S_3 wurden dann mit der Koeffizientenmatrix A_0 wiederum zerlegt und die Differenzen zwischen berechneten (verschiedene Driftstufen) und gemessenen (ohne Drift) Aktivitäten bestimmt. Diese Differenzen sind das Ergebnis des Rundungsfehlers, des Koeffizientenmeßfehlers und der Spektrumdrift. Da Rundungs- und Meßfehler bekanntlich sehr klein sind, kann der Driftfehler einigermaßen abgeschätzt werden, zumindest dann, wenn er deutlich größer als die ersten beiden ist.

Das Testverfahren mag aufwendig erscheinen, gibt aber die realen Verhältnisse einigermaßen wider. Das Gammaskpektrometer wird routinemäßig vor jedem Meßlauf kalibriert, so daß die Standardproben zur Berechnung der Koeffizientenmatrix, die gewöhnlich

NUKLID	absolute Aktivität	Aktivitätsverhältnis
	(Impulse/min)	zum 125-I
125-I	100 000	1.00
169-Yb	19 160	0.19
141-Ce	24 382	0.24
51-Cr	10 323	0.10
85-Sr	25 632	0.26
95-Nb	13 777	0.14
46-Sc	11 353	0.11

Tabelle 8: Aktivität und Aktivitätsverhältnis einer Mischung von 7 Nukliden.

am Anfang der Meßreihe stehen, praktisch ohne Spektrumdrift gemessen werden. Die berechnete Koeffizientenmatrix entspricht der Matrix A_0 im Test. Mit zunehmender Meßdauer tritt eine gewisse Spektrumdrift auf, wodurch die Spektren von Organproben, die erst gegen Ende des Meßlaufes gezählt werden, um einen gewissen Betrag gedriftet sind, was durch die Spektren S_1 , S_2 und S_3 des Testes veranschaulicht wird. Da die Koeffizientenmatrix in einer Meßreihe nur einmal berechnet wird, werden die gedrifteten Spektren sozusagen mit der "falschen" Matrix, nämlich der ohne Drift zerlegt, was schließlich die Ursache des Driftfehlers darstellt.

Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle 9 zusammengefaßt /82/.

DRIFT	125-I	169-Yb	141-Ce	51-Cr	85-Sr	95-Nb	46-Sc
-3 keV	-0.14	-0.46	-0.14	-0.02	+0.30	+0.18	+0.05
-6 keV	-0.24	-2.66	-0.36	+3.39	+0.19	-0.29	+0.12
-9 keV	-0.58	-4.65	-0.49	+3.83	-0.34	-0.36	+0.05

Tabelle 9: Driftfehler bei verschiedenen Driftstufen

Die Unterschiede zwischen gemessener und berechneter Aktivität sind in Prozent ausgedrückt. Rundungs- und Meßfehler sind nicht eliminiert.

In dem bei unserem Gammaskpektrometer auftretenden Driftbereich (-3 keV) bewegt sich der Fehler zwischen -0.46 und $+0.30$ %, liegt also nicht erkennbar über dem Meß- bzw. Rundungsfehler. Auch bei einer Drift von -6 bzw. -9 keV ist nur bei zwei Nukliden ein deutlicher Einfluß der Spektrumverschiebung zu erkennen, nämlich dem 51-Cr ($+3.39$ bzw. $+3.83\%$) und dem 169-Yb (-2.66 bzw. -4.65%). Bei allen übrigen Nukliden liegt der Gesamtfehler auch hier unter 1% .

Diese Befunde sind nicht nur eine Bestätigung der Validität der Matrixmethode sondern zeigen auch deutlich, daß die von uns verwendete Fenstereinstellung relativ driftunempfindlich ist.

4.2.3 Gesamtfehler bei extremen Aktivitätsverhältnissen

Bisher wurde bei den Tests zugrundegelegt, daß die Aktivitätsverhältnisse der einzelnen Nuklide untereinander in den Proben zur Berechnung der Koeffizientenmatrix und in den zu analysierenden Nuklidmischungen immer gleich sind.

In der Praxis hingegen kommt dieser Fall kaum vor, da sich die Durchblutung im Laufe mehrerer aufeinanderfolgender Messungen mehr oder weniger ändert, wodurch auch die Aktivität eines Nuklids im Vergleich zu den anderen zu- oder abnimmt. Extreme Verschiebungen der Aktivitätsverhältnisse sind zu erwarten, wenn die Durchblutung entweder stark abnimmt (z.B. Erzeugung einer myokardialen Ischämie durch partielle Abklemmung einer Koronararterie bei Herzinfarktstudien), oder stark ansteigt (z.B. physi-sche Belastung auf dem Laufband) oder beides auftritt (z.B. Schockversuche, zuerst Verminderung der Durchblutung bei akuter Hämorrhagie, dann starke Zunahme durch Volumensubstitution mit Plasmaexpandern wie Dextran etc.).

Zur Abschätzung des Extremfehlers wurde daher in einer dritten Testserie untersucht, welchen Einfluß Rundungs-, Meß- und Driftfehler (-3 keV) bei der Zerlegung eines Spektrums mit extremen Aktivitätsverschiebungen haben. Als "Extremfälle" wurden eine zehnfache Erhöhung bzw. Verminderung der Aktivität eines Nuklids definiert.

Für den Test wurden dieselben Meßwerte wie im vorigen Abschnitt verwendet, ebenso die Koeffizientenmatrizen A_0 (ohne Drift) und A_1 (-3 keV). Auch die "gedrifteten" Spektren wurden in gleicher Weise mit der Matrix A_1 erzeugt. Der Unterschied zum Testprotokoll des vorigen Abschnitts besteht darin, daß die Aktivität jeweils eines Nuklids ("absolute Aktivität" in Tabelle 8) um das zehnfache erhöht bzw. auf ein Zehntel erniedrigt wurde. Aus dieser inhomogenen Mischung wurde mit der Koeffizientenmatrix A_1 das gedriftete Spektrum berechnet und anschließend mit der Matrix A_0 wieder zerlegt. Die Differenzen zwischen Originalaktivitäten ("gemessen") und berechneten Aktivitäten wurden in Prozente umgerechnet und sind in Abb. 28 und 29 zusammengefaßt.

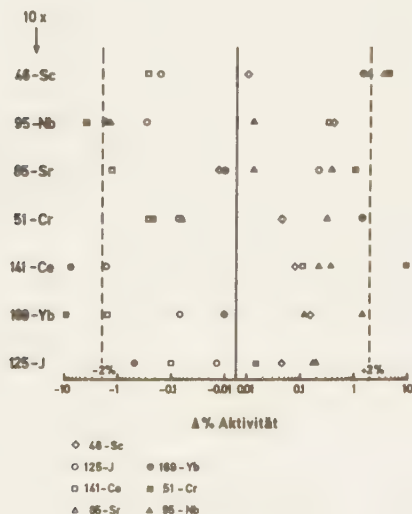


Abbildung 28: Extremfehler bei stark erhöhter Aktivität

Für jedes Nuklid wurde untersucht, welchen Einfluß eine zehnfache Erhöhung bei der Spektrumzerlegung verursacht, und zwar auf sich selbst und auf die übrigen Nuklide.

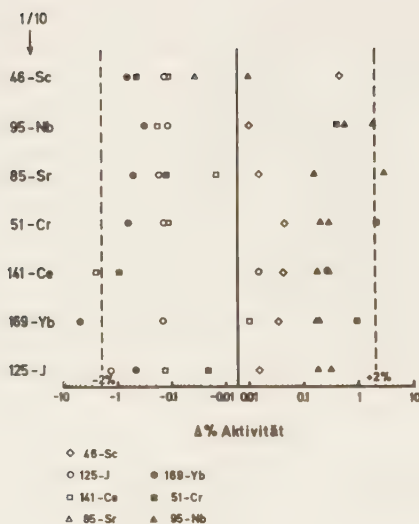


Abbildung 29: Extremfehler bei stark erniedrigter Aktivität

Für jedes Nuklid wurde untersucht, welchen Einfluß eine Verminderung auf ein Zehntel verursacht, und zwar auf sich selbst und auf die übrigen Nuklide.

Der Extremfehler ist wider Erwarten gering. Im Falle der zehnfach erhöhten Aktivität liegen 87.8 % aller Differenzen innerhalb der $\pm 2\%$ - Grenzen. Bei Erniedrigung der Aktivität auf ein Zehntel befinden sich sogar 91.2 % in diesem Bereich. Der maximale Fehler übersteigt 10% nicht (er liegt bei 9.5%).

Bedenkt man, daß solche Inhomogenitäten der Aktivitätsverteilung äußerst selten auftreten, erscheint es gerechtfertigt, den Gesamtfehler der Matrixmethode mit $\pm 2\%$ als durchschnittlichen Wert zu veranschlagen. Voraussetzung ist jedoch, daß die Spektrumdrift 3 keV nicht übersteigt und der Meßfehler durch entsprechend hohe Impulszahlen gering gehalten wird.

4.3 Zusammenfassung des dritten Teiles

Im dritten Teil wird zunächst das Programm MIC-II kurz beschrieben, wobei das allgemeine Konzept, die interaktive Bedienung und die eindeutige Identifizierung der Ergebnisse im Ausdruck als Schwerpunkte herausgegriffen werden. Die Weglassung einer Korrekturroutine für den radioaktiven Zerfall wird ausführlich begründet. Im Anschluß an die Programmbeschreibung werden die erforderlichen Hardwarekomponenten spezifiziert.

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit Validitätsprüfungen der Matrixmethode und des Programmes MIC-II. Im Vordergrund steht dabei die Abschätzung des Rundungsfehlers bei der Matrixinversion und des Driftfehlers bei Spektrumverschiebungen infolge der Hochspannungsinstabilität des Gammaspektrometers, sowie die Beurteilung des Gesamtfehlers bei Spektrumdrift und extrem inhomogenen Aktivitätsverhältnissen. Es wird festgestellt, daß der Rundungsfehler vernachlässigbar klein ist ($\ll 1\%$). Der Driftfehler ist bis zu einer Verschiebung von 3 keV ebenfalls so klein, daß er sich nicht vom Meß- bzw. Rundungsfehler unterscheidet. Der Gesamtfehler bei Spektrumdrift und inhomogenen Aktivitätsverhältnissen liegt für ca. 90% aller Werte im $\pm 2\%$ - Bereich und stellt den zu erwartenden methodischen Fehler der Spektrumzerlegung bei Verwendung der Matrixmethode dar.

5. DISKUSSION UND SCHLUSSBEMERKUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine strenge Gliederung "Methodik - Ergebnisse - Diskussion" weitgehend verzichtet, um den logischen und thematischen Zusammenhang in den einzelnen Teilen nach Möglichkeit zu wahren. Aus diesem Grunde wurde die Diskussion der Methoden, Befunde und Ergebnisse gleichzeitig mit ihrer Darstellung abgehandelt. Die folgende kurze Diskussion möge daher als abschließender Kommentar zu einigen Punkten der Arbeit verstanden werden.

5.1 Microspheresmethode

Die Validität der Microspheresmethode ist Gegenstand zahlreicher Publikationen /5, 13, 25, 26, 29, 33, 34, 37, 52, 57, 60, 68, 72, 88, 90/ und mehrerer Übersichtsarbeiten /27, 32/. Es finden sich mit Ausnahme einer Arbeit von BARTRUM et al. /5/ keine quantitativen Angaben über den Gesamtfehler der Methode.

Auch er gibt nur eine S c h ä t z u n g der methodischen Variabilität, die er mit 7.1% beziffert. Die methodische Variabilität berechnet er als Wurzel aus der Summe der Quadrate folgender, zum Teil geschätzter und zum Teil empirisch gemessener Einzelfehler: Injektionsfehler 1.5%, Inhomogenitätsfehler (Vermischung) 5.3%, statistischer Verteilungsfehler 4.5% und Rezirkulation (av-Shunt) 0.01%. Bei kritischer Betrachtung dieser Parameter wird sofort klar, daß hier nur ein kleiner Ausschnitt der Fehlermöglichkeiten berücksichtigt ist, und zwar solche, die evident oder leicht meßbar sind.

Fehler bei der Präparation der Organproben (Wägefehler, Wasserverlust der Probe etc.) oder bei der Messung im Gammaskpektrometer sind in der Kalkulation von BARTRUM et al. überhaupt nicht enthalten, obwohl sie methodisch eindeutig definierbar und gut meßbar sind. Es gibt allerdings auch Fehler, die zwar theoretisch faßbar, aber in der Praxis quantitativ kaum bestimmbar sind. Als Beispiel soll hier kurz der Fehler bei Organproben mit ungleichen Partikelpopulationen angeführt werden.

Aus herstellungstechnischen Gründen haben die Microspheres nicht eine einheitliche Größe, sondern bilden eine "Population" verschieden großer Partikel, die hinsichtlich ihrer Größe um einen bestimmten Mittelwert herum normalverteilt sind. Das Dispersionsmaß für diese GAUSS'sche Normalverteilung ist die Standardabweichung.

Da diese Partikel volumenmarkiert sind, d.h. die radioaktiven Atome sind stochastisch in der Partikelmasse verteilt, steigt die Radioaktivität nicht linear mit dem Durchmesser an, sondern wächst mit der 3. Potenz des Radius. Als Beispiel habe eine Partikelpopulation einen Mittelwert von 15μ und eine Standardabweichung von 5μ . In diesem Fall ist das Markierungsverhältnis zwischen einem 10μ - und einem 20μ -Partikel nicht 1:2, sondern 1:8.

Der GAUSS'schen Größenverteilung steht damit eine andersartige, nichtsymmetrische Radioaktivitätsverteilung gegenüber, deren Mittelwert zudem größer ist. Da bei der Microspheresmethode nur V e r g l e i c h e zwischen einzelnen Proben angestellt werden, spielt die Tatsache, daß die Größe und die radioaktive Markierung unterschiedlichen Verteilungen folgen, solange keine Rolle, als die Populationen in allen Proben h o m o g e n und g l e i c h verteilt sind.

Ein Fehler tritt erst dann auf, wenn unterschiedliche Populationen verglichen werden. Enthalten beispielsweise zwei Proben die gleiche Anzahl Microspheres, die eine jedoch vorwiegend größere und die andere kleinere Partikel, dann werden wegen der unterschiedlichen Radioaktivitätsmengen in den Proben verschiedene Durchblutungen berechnet. Dies ist aber eindeutig falsch, denn definitionsgemäß ist die Durchblutung bei gleicher Partikelanzahl ebenfalls gleich, eine homogene Verteilung im Transportmedium (Blut) vorausgesetzt.

Der eben beschriebene Fall tritt in der Praxis tatsächlich auf, und zwar dann, wenn z.B. durch das axiale Strömungsverhalten der Partikel oder eine bestimmte Gefäßarchitektur (rechtwinklige

Abzweigung) die Chance für jedes Partikel der Grundpopulation, in ein bestimmtes Gefäß zu gelangen, n i c h t gleich groß ist.

Die Erkennung solcher Fehler ist äußerst schwierig und oft nur durch direkten Vergleich mit anderen Methoden zu verifizieren. In mehreren Publikationen wurde auf dieses Problem hingewiesen /1, 2, 15, 71/. Eine exakte Quantifizierung des Fehlers ist praktisch kaum möglich, da man für jede Organprobe die Größenverteilung bestimmen müßte, was vom Arbeitsaufwand nicht durchführbar ist (Auflösen des Gewebes in HNO_3 , Messung von mindestens 100 Partikeln im Mikroskop).

Da sich herausstellte, daß der Fehler stark von der verwendeten Partikelgröße abhängt, werden heute vorwiegend 15μ - Microspheres benutzt, bei denen der Fehler relativ gering ist. Für spezielle Fragestellungen kommen noch kleinere Partikel ($7 - 10\mu$) in Frage. Wichtig ist dabei, daß die Standardabweichung der Population möglichst gering ist.

Neben den rein methodischen Einflüssen können natürlich auch experimentell bedingte "Fehler" bei der Durchblutungsmessung auftreten, wie etwa die Abnahme der Perfusion bei langdauernder Narkose /84, 93/ oder Immobilisation. Da es sich hier jedoch um eine vorwiegend methodische Arbeit handelt, sollte dieser Hinweis genügen und nicht weiter ausgeführt werden.

Zusammenfassend kann Folgendes gesagt werden: Wegen der Komplexität der Methode taucht bei der Durchblutungsmessung mit Hilfe radioaktiv markierter Microspheres eine Vielzahl von Fehlermöglichkeiten auf. Darunter ist eine Reihe von Fehlern, die eindeutig definierbar und quantitativ abschätzbar sind (z.B. statistischer Fehler bei der Verteilung im Gewebe), während andere Fehler praktisch nicht quantifiziert werden können (z.B. inhomogene Populationen). Trotzdem kann ein Großteil der möglichen Fehler durch genaue Kenntnis der methodischen Zusammenhänge und entsprechend umsichtiges Vorgehen bei der Anwendung eliminiert oder auf ein Minimum beschränkt werden. Es liegt also in der Hand des Benutzers, welche Aussagekraft die gewonnenen Ergebnisse

haben und wie sie methodisch zu interpretieren sind. Es lohnt sich, bei sachlicher Abschätzung des Verhältnisses von Aufwand und Effekt, insbesondere jenen Fehlern und ihrer Beseitigung Aufmerksamkeit zu schenken, die mit relativ geringen Mitteln minimiert werden können.

Ungeachtet dieser Schwierigkeiten ist die Microspheresmethode heute das meistbenutzte Verfahren zur Messung der regionalen Organdurchblutung und anderen bekannten Methoden aus folgenden Gründen überlegen:

- a) mehrere konsekutive Messungen an einem Versuchsobjekt in beliebigen Zeitabständen
- b) bei einer Messung gleichzeitige Bestimmung der kapillaren Durchblutung in a l l e n Organen, sowie des Herzzeitvolumens, des arteriovenösen Shunts und der shuntkorrigierten Durchblutung
- c) keine Manipulation am zu messenden Organ
- d) Genauigkeit und Reproduzierbarkeit mit anderen Methoden vergleichbar gut, teilweise erheblich besser.

5.2 Gammasktrumanalyse

Ein limitierender Faktor der Microspheresmethode ist die Gammasktrumanalyse, da wegen der beschränkten Auswahl von Radionukliden infolge der Besonderheiten der Strippingmethode nur maximal 6 konsekutive Durchblutungsmessungen durchgeführt werden können.

Als nicht standardmäßige Nuklide wurden zwar ^{113}Sn /36/ und ^{169}Yb /38, 39, 42, 70, 86, 87/ vereinzelt verwendet, es wurde jedoch in keinem Fall eine größere Anzahl von Durchblutungsmessungen erreicht, da hierfür andere Nuklide wegfallen mußten.

Generell wird der Gammasktrumanalyse in der Microspheres-Literatur wenig Platz eingeräumt. Neben den Originalarbeiten /32, 75/ finden sich nur einige detaillierte Beschreibungen der Strippingmethode /24, 61, 70, 95/. Oft werden die Methoden

zur Analyse der Spektren ohne nähere Beschreibung unter Berechnungen erwähnt, die keinen Rückschluß auf die Art der Analysetechnik zulassen /17, 19, 28/, wie z.B. "channel ratio technique" oder "differential spectrometry"

Als Alternative zur Strippingmethode wurde die Matrixmethode entwickelt. Die hier vorgelegten Ergebnisse beweisen, daß die Matrixmethode der Strippingmethode in 3 Punkten eindeutig überlegen ist:

- a) weniger Fehlerquellen
- b) keine selektive Fehlerakkumulation
- c) mehr konsekutive Durchblutungsmessungen möglich

Hierdurch leistet die Matrixmethode einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Microspheresmethode, insbesondere im Hinblick auf die Verminderung des Gesamtfehlers und die Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten bei Fragestellungen, die eine größere Anzahl von Durchblutungsmessungen erfordern.

5.3 Rechnergestützte Auswertung

Die Verwendung von Rechnern im Zusammenhang mit der Microspheresmethode wurde mehrfach erwähnt /4, 7, 16, 20, 28, 31, 42, 45, 56, 73, 74, 75, 90/. Dabei handelt es sich in allen Fällen um die Strippingmethode und deren Auswertung.

Eine detaillierte Beschreibung eines Auswerteprogramms wurde nur von LYDIC angegeben /49/, der ebenfalls die Strippingmethode verwendet. Die Dateneingabe erfolgt hier von Hand über die Tastatur, so daß die Bedienung äußerst zeitraubend ist. Das Programm läuft auf einer PDP 11/40 unter RSTS-11.

Es war ein weiteres Ziel dieser Arbeit, die Gammasktrumanalyse mit Hilfe der Matrixmethode und die Berechnung der Durchblutungswerte auf einem preiswerten Kleinrechner zu realisieren. Darüberhinaus wurde das Programm so flexibel gestaltet, daß es praktisch für alle anfallenden Versuchsanordnungen benutzt wer-

den kann. Als Folge der automatischen Datenakquisition am Gamma-spektrometer resultiert eine drastische Zeitersparnis. Für die Eingabe der erforderlichen Daten eines Versuches mit 7 Nukliden und 230 Organproben werden durchschnittlich nur 20 - 30 min benötigt.

Die Ausgabe der Ergebnisse erfolgt in klarer und übersichtlicher Form, wobei für jeden Wert eine eindeutige Identifikation mitgeführt wird, was die weitere Verarbeitung der Daten wesentlich erleichtert und Verwechslungen praktisch ausschließt. Das Programm MIC-II ist somit ein weiterer Beitrag zur Verbesserung der Wirksamkeit der Microspheresmethode.

5.4 Schlußbemerkung

Der Anstoß zur vorliegenden Arbeit kam aus der Problematik, die sich bei der Einführung der Microspheresmethode am Institut für Chirurgische Forschung der Universität München ergab. Die Optimierung methodischer und organisatorischer Probleme, die Entwicklung neuer Techniken wie der Matrixmethode und der externen Distanzmessung, sowie die Erstellung des Rechnerprogrammes MIC-II entstanden aus der wachsenden Erfahrung, die beim regelmäßigen Einsatz der Microspheresmethode über einen Zeitraum von zwei Jahren gewonnen wurde. Seit 1978/79 ist die Methode in der hier beschriebenen Form am hiesigen Institut und an der Abteilung für experimentelle Medizin, Pharmacia AB, Uppsala, Schweden, in routinemäßigem Gebrauch und erfreut sich reger Inanspruchnahme.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- /1/ ARCHIBALD, L.H., F.G. MOODY, M. SIMONS:
Measurement of gastric blood flow with radioactive micro-
spheres.
J. Appl. Physiol. 38 (1975) 1051-1056
- /2/ ARCHIE, J.P., D.E. FIXLER, D.J. ULLYOT, J.I.E. HOFFMAN,
J.R. UTLEY, E.L. CARLSON:
Measurement of cardiac output with an organ trapping
of radioactive microspheres.
J. Appl. Physiol. 35 (1973) 148-154
- /3/ BABA, H., R. SEKINE, S. BABA, H. OKASHITA:
A method of the gamma-ray spectrum analysis:
FORTRAN IV programs "BOB 73" for Ge(Li) detectors and
"NAISAP" for NaI(Te) detectors.
JAERI 1227 (1973)
- /4/ BACHE, R.J., F.R. COBB, J.C. GREENFIELD:
Myocardial blood flow distribution during ischemia-in-
duced coronary vasodilation in the unanesthetized dog.
J. Clin. Invest. 54 (1974) 1462-1472
- /5/ BARTRUM, R.J., D.M. BERKOWITZ, N.K. HOLLENBERG:
A simple radioactive microsphere method for measuring
regional flow and cardiac output.
Invest. Radiol. 9 (1974) 126-132
- /6/ BASU, S.K., A.P. PATRO:
SPAN - A Fortran program for routine and detailed ana-
lysis of gamma spectra using a small computer.
Nuc. Instr. Meth. 126 (1975) 115-123

- /7/ BECKER, L.C., N.J.FORTUIN, B.PITT:
Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle.
Circ.Res. 28 (1971) 263-269
- /8/ BENTLEY, R.E.:
Use of a digital computer in the analysis of weakly radioactive mixtures.
In: BELLINGER, K., R. HÖFER (eds)
Radioactive Isotope in Klinik und Forschung
Band 5, S. 8-18 (Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1963)
- /9/ BERMAN, W., R.C.GOODLIN, M.A.HEYMAN, A.M.RUDOLPH:
Measurement of umbilical blood flow in fetal lambs in utero.
J.Appl.Physiol. 39 (1975) 1056-1059
- /10/ BIBBY, D.M., G.OLDMAN:
Computations relating to gamma ray spectroscopy.
J.Inst.Nuc.Eng. (1971), 63-66
- /11/ BUCKBERG, G.D.:
Studies of regional Coronary Flow using radioactive microspheres.
Ann.Thorac.Surg. 20 (1975) 46-51
- /12/ BUCKBERG, G.D., J.C.LUCK, D.B.PAYNE, J.I.E.HOFFMAN, J.P.ARCHIE, D.E.FIXLER:
Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres.
J.Appl.Physiol. 31 (1971) 598-604

- /13/ DELANEY, J.P.:
Cardiac output distribution methods for measuring blood flow.
In: SWAN, K.G. (ed.):
Venous surgery in the lower extremities.
Green, St. Louis (1975) 71-78
- /14/ DEL MAESTRO, R.F., R.SCHOSSER, B.AGERUP:
Multiple cerebral and spinal cord blood flow measurements using the radioactive microsphere method.
Bibl.Anat. 18 (1979) 201-203
- /15/ DOMENECH, R.J., J.I.E.HOFFMAN, M.I.M.NOBLE, K.B.SAUNDERS, J.R.HENSON, S.SUBIJANTO:
Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs.
Circ.Res. 25 (1969) 581-595
- /16/ DOWNEY, H.F., F.A.BASHOUR, R.B.BOATWRIGHT, P.E.PARKER, S.J.KECHEJIAN:
Uniformity of transmural perfusion in anaesthetized dogs with maximally dilated coronary circulations.
Circ.Res. 37 (1975) 111-117
- /17/ EDMUNDS, L.H., W.M.GOLD, M.A.HEYMAN:
Lobar distribution of pulmonary arterial blood flow in awake standing dogs.
Am.J.Physiol. 219 (1970) 1779-1783
- /18/ FASSBENDER, H.: (ed.)
Einführungen in die Meßtechnik der Kernstrahlung und die Anwendung der Radioisotope
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962

- /19/ FLAMENBAUM,W., J.G.KLEINMAN, J.S.McNEIL, R.J.HAMBURGER,
T.A.KOTCHEN:
Effect of KCl infusion on renin secretory rates and al-
dosterone excretion in dogs.
Am.J.Physiol. 229 (1975) 370-375
- /20/ FLAMENG,W., B. WÜSTEN, W.SCHAPER:
On the distribution of myocardial blood flow.
Part II: effects of arterial stenosis and vasodilation.
Basic Res.Cardiol. 69 (1974) 435-446
- /21/ FLAMENG,W., B.WÜSTEN, W.SCHAPER:
Effects of prindolol on isoproterenol-induced subendo-
cardial ischemia in dogs with multiple chronic coronary
artery occlusion.
Cardiovasc. Res. 9 (1975) 561-568
- /22/ FLAMENG,W., B.WÜSTEN, B.WINKLER, S.PASYK, W.SCHAPER:
Influence of perfusion pressure and heart rate on local
myocardial flow in the collateralized heart with chronic
coronary occlusion.
Am.Heart Journal 89 (1975) 51-59
- /23/ FOREMAN,D.L., M.SANDERS, C.M.BLOOR:
Total and regional cerebral blood flow during moderate
and severe exercise in miniature swine.
J.Appl.Physiol. 40 (1976) 191-195
- /24/ FORSYTH,R.P.:
Hypothalamic control of the distribution of cardiac out-
put in the unanaesthetized rhesus monkey.
Circ.Res. 26 (1970) 783-794

- /25/ FORSYTH, R.P., A.S. NIES, F. WYLER, J. NEUTZE, K.L. MELMON:
Normal distribution of cardiac output in the unanesthetized, restrained rhesus monkey.
J. Appl. Physiol. 25 (1968) 736-741
- /26/ HALES, J.R.S.:
Radioactive microsphere measurement of cardiac output and regional tissue blood flow in the sheep.
Pflügers Arch. 344 (1973) 119-132
- /27/ HALES, J.R.S.:
Radioactive microsphere techniques for studies of the circulation.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., Suppl. 1 (1974) 31-46
- /28/ HARDAUER, W.T., A.S. WECHSLER:
Redistribution of renal intracortical blood flow during dopamine infusion in dogs.
Circ. Res. 33 (1973) 437-444
- /29/ HEATH, R.L.:
Scintillation spectrometry, Gamma-ray spectrum catalogue.
IDO-16880-2 Report (1964), Bd. 1 und 2
- /30/ HEGGLIN, R., W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY, H. SCHEU:
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1962)
- /31/ HESS, D.S., R.J. BACHE:
Transmural distribution of myocardial blood flow during systole in the awake dog.
Circ. Res. 38 (1976) 5-15

- /32/ HEYMAN,M.A., B.D.PAYNE, J.I.E.HOFFMANN, A.M.RUDOLPH:
Blood flow measurements with radionuclide-labelled
particles.
Prog.Cardiovasc. Diseases 10 (1977), 55-79
- /33/ HOFFBRAND,B.I., R.P.FORSYTH:
Validity studies of the radioactive microsphere method
for the study of the distribution of cardiac output, or-
gan blood flow, and resistance in the conscious rhesus
monkey.
Cardiovasc.Res. 3 (1969) 426-432
- /34/ HOFFMAN,J.I.E., M.A.HEYMANN, A.M.RUDOLPH, B.D.PAYNE:
Uses and abuses of the radioactive microsphere method
of measuring regional blood flow.
Bibl.Anat. 15 (1977) 20-23
- /35/ HOLTZ,J., E.BASSENGE,W. von RESTORFF, E.MAYER:
Transmural differences in myocardial blood flow and in
coronary dilatatory capacity in hemodiluted conscious dogs.
Basic Res.Cardiol. 71 (1976) 36-46.
- /36/ HOLTZ,J., W.A.GRUNEWALD, R.MANZ, W.v.RESTORFF,E.BASSENGE:
Intracapillary hemoglobin oxygen saturation and oxygen
consumption on different layers of the left ventricular
myocardium.
Pflügers Arch. 370 (1977) 253-258
- /37/ IDVALL,J.,K.F.ARONSEN, L.NILSSON, B.NOSSLIN:
Evaluation of the microsphere method for determination
of cardiac output and flow distribution in the rat.
Europ.Surg.Res. (1979)
- /38/ ITSKOVITZ,H.D., L.A.HEBERT, J.C.McGIFF:
Angiotension as a possible intrarenal hormone in isola-
ted dog kidneys.
Circ.Res. 32 (1973) 550-555

- /39/ ITSKOVITZ, H.D., N.A.TERRAGNO, J.C.McGIFF:
Effect of a renal prostaglandin on distribution of blood
flow in the isolated canine kidney.
Circ.Res. 34 (1974) 770-776
- /40/ JIBORN, H., J.AHONEN, B.LINDELL, B.ZEDERFELDT:
Cardiac output distribution after left colon anastomo-
sis in the rat.
Europ.Surg.Res. (1978)
- /41/ KÄLLSKOG, Ö., L.O. LINDBOM, H.R.ULFENDAHL, M.WOLGAST:
Regional and single glomerula blood flow in the rat
kidney prepared for micropuncture. A methodological study.
Acta Physiol.Scand. 94 (1975) 145-153
- /42/ KAIHARA, S., P.D.van HEERDEN, R.MIGITA, H.N.WAGNER:
Measurement of distribution of cardiac output.
J.Appl.Physiol. 25 (1968) 696-700
- /43/ KATZ, M.A., R.C.BLANTZ:
Geometric error in tissue gamma-counting: methods for
minimization.
J.Appl.Physiol. 32 (1972) 533-534
- /44/ KUPERMAN, I.B.:
Approximate linear algebraic equations.
Von Nostrand Reinhold - Verlag London (1971)
- /45/ LAMBERT, P.R., D.S. HESS, R.J. BACHE:
Effect of exercise on perfusion of collateral-dependent
myocardium in dogs with chronic coronary artery occlusion.
J. Clin. Invest. 59 (1977) 1-7
- /46/ LIUZZI, A.:
PARANA, Program No. 12681
Packard computer library (1968)
Packard Instrument Corp., Inc.

- /47/ LIUZZI,A., B.S.PASTERNAK:
Analysis of multi-channel gamma ray spectrometer data
with adjustment for gain and baseline discrepancies.
Nuc.Instr.Meth. 57 (1967) 229-236
- /48/ LOGON,A., P.JOSE, G.EISNER, L.LILIENFIELD, L.SLOTKOFF:
Intracortical distribution of renal blood flow in he-
morrhagic shock in dogs.
Circ.Res. 29 (1971) 257-266
- /49/ LYDIC,R.B., L.BRITTON, D.G.DAVIES, L.O.LUTHERER, D.AN-
DERSON:
An interactive program on the PDP-11 for computerizing or-
gan blood flow from data obtained using the radioactive
microsphere technique.
Comput.Prog.Biomed. 7 (1977) 287-292
- /50/ 3M Tracer Microspheres Bibliography
Mitteilung I-BIB (46.5)R1 (1976)
3M Company, Minnesota, U.S.A.
- /51/ 3M Tracer Microspheres Bibliography Index
Mitteilungen I-IND (46.3)R1 (1976)
3M Company, Minnesota, U.S.A.
- /52/ MAKOWSKI,E.L., G.MESCHIA, W.DROEGEMUELLER, F.C.BATTAGLIA:
Measurement of umbilical arterial blood flow in the
sheep placenta and fetus in utero.
Circ.Res. 23 (1968) 623-631
- /53/ MALIK,A.B., J.E.KAPLAN, T.M.SABA:
Reference sample method for cardiac output and regional
blood flow determinations in the rat.
J.Appl.Physiol. 40 (1976) 472-475

- /54/ MARCUS, M.L., D.D.HEISTAD, J.C.EHRHARDT, F.M. ABBODD:
Total and regional cerebral blood flow measurement
with 7-10-, 15-, 25-, and 50- μ m microspheres.
J. Appl. Physiol. 50 (1976) 501-507
- /55/ MARCUS, M.L., D.D. HEISTAD, J.C. EHRHARDT, F.M. ABBODD:
Regulation of total and regional spinal chord blood flow.
Circ.Res. 41 (1977) 128-134
- /56/ MARSHALL,W.G., G.B.BOATMAN, G.DICKERSON, A.PERLIN,
E.P.TODD, J.R.UTLEY:
Shunting, release, and distribution of nine and fifteen
micron spheres in myocardium.
Surgery 79 (1979) 631-637
- /57/ MENDELL, P.L., N.K. HOLLENBERG:
Cardiac output distribution in the rat: comparison of
rubidium and microsphere methods.
Am.J.Physiol. 221 (1971) 1617-1620
- /58/ MERNAGH, J.R., E.W. SPIERS, M.ADISESHIAH:
The measurement of radioactive microspheres in biological
samples.
Phys. Med. Biol. 21 (1976) 646-650
- /59/ MESSMER, K.:
Radioactive microspheres for regional blood flow measurements: Actual state and perspectives.
Bibl.anat. 18 (1979) 194-197

- /60/ NEUTZE, J.M., F.WYLER, A.M.RUDOLPH:
Use of radioactive microspheres to assess distribution
of cardiac output in rabbits.
Am.J.Physiol. 215 (1968) 486-495
- /61/ OHLSSON, E.G.:
Regional blood flow studies with labelled microspheres
of different sizes in dogs with and without occlusion
of the common bile duct.
Europ.Surg. Res. 3 (1971) 348-362
- /62/ PACKARD MODUMATIC II
Models 5320, 5220 and 5120, Auto-Gamma spectrometer
systems operation manual.
Manual 2122 (1975) Packard Instrument Comp., Inc.
- /63/ PASTERNAK, B.S., N.H.HARLEY:
Detection limits for radionuclides in the analysis of
multicomponent gamma ray spectrometer data.
Nuc.Instr.Meth. 9 (1971) 533-540
- /64/ PASTERNAK, B., A.LIUZZI:
Patterns in residuals: A test for regression model ade-
quacy in radionuclide assay.
Technometrics 7 (1965) 603-621
- /65/ PASTERNAK, B.S., A. LIUZZI:
Some experimental sampling results for regression ana-
lysis applied to gamma ray spectrometer data, I.
Biometrics 21 (1967) 11-26
- /66/ PASTERNAK, B.S., A. LIUZZI:
Some experimental sampling results for regression ana-
lysis applied to gamma ray spectrometer data, II.
Biometrics 24 (1968) 353-362

- /67/ PHIBBS, R.H., L.DONG:
Nonuniform distribution of microspheres in blood flowing
through a medium size artery.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 48 (1970) 415-421
- /68/ PROKOP,E.K., H.W.STRAUSS, J.SHAW, B.PITT, H.N.WAGNER:
Comparison of regional myocardial perfusion determined
by ionic potassium-43 to that determined by microspheres.
Circulation 50 (1974) 978-984.
- /69/ QUITTNER,P.:
Gamma-ray spectroscopy with particular reference to de-
tector and computer evaluation techniques.
Adam Hilger, London (1972)
- /70/ RANKIN,J., G.MESCHIA, E.L.MAKOWSKI, F.C.BATTAGLIA:
Macroscopic distribution of blood flow in the sheep
placenta.
Am.J.Physiol. 219 (1970) 9-16
- /71/ RENEMAN,R.S., A.H.M.JAGENEAU, W. van GERVEN, J.DONY,
P.BEIRNAERT:
The radioactive microsphere method for the assessment
of regional myocardial blood flow after coronary artery
occlusion.
Pflügers Arch. 352 (1975) 337-347
- /72/ RENEMAN,R.S., A.VERMEYEN:
The radioactive microsphere method.Principle and some
technical aspects.
Bibl.Anat. 15 (1977) 15-19
- /73/ RENEMAN,R.S., D.WELLENS, A.H.M.JAGENEAU, L.STYNEN:
Vertebral and carotid blood distribution in the brain of
the dog and the cat.
Cardiovasc.Res. 8 (1974) 65-72

- /74/ ROTH, J.A., A.J. GREENFIELD, S. KAIHARA, H.N. WAGNER:
Total and regional cerebral blood flow in unanaesthetized dogs.
Am.J.Physiol. 219 (1970) 96-101
- /75/ RUDOLPH, A.M., M.A. HEYMAN:
The circulation of the fetus in utero
Circ.Res. 21 (1967) 163-184
- /76/ RUDOLPH, A.M., M.A. HEYMAN:
Circulatory changes during growth in the fetal lamb.
Circ.Res. 26 (1970) 289-299
- /77/ RUTILI, G., K.E. ARFORS:
Measurement of blood flow in the tenuissimus muscle with Tracer Sephadex.
Microvasc.Res. 11 (1976) 269-274
- /78/ SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
S. 58 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974)
- /79/ SCHAPER, W., B. WÜSTEN, W. FLAMENG, J. SCHOLTHOLT, B. WINKLER, S. PASYK:
Local dilatory reserve in chronic experimental coronary occlusion without infarction. Quantitation of collateral development.
Basic Res. Cardiol. 70 (1975) 159-173
- /80/ SCHAPER, W., P. LEWI, W. FLAMENG, L. GIJZEN:
Myocardial steal produced by coronary vasodilation in chronic coronary artery occlusion.
Bas.Res.Cardiol. 68 (1973) 3-20

- /81/ SCHOSSER,R., K.E. ARFORS, K.MESSMER:
MIC-II - A program for the determination of cardiac output, arterio-venous shunt and regional blood flow using the radioactive microsphere method.
Comput.Prog.Biomed. 9 (1979) 19-38
- /82/ SCHOSSER,R., K.E.ARFORS, K.MESSMER:
Data reduction in multiple blood flow measurements using the radioactive microsphere technique.
Bibl.Anat. 18 (1979) 198-200
- /83/ SCHUBIGER,P.A., S.CHAKRABORTY, A.WYTENBACK, W.BLASER:
JANE - An easy to handle computer program for different levels of qualitative and quantitative gamma-ray spectra analysis.
J.Radioanal. Chem 25 (1975) 141-154
- /84/ SJÖSTRÖM,B., K.E.WULFF:
Influence of long-term anaesthesia on regional blood flow distribution and hemodynamics in the dog.
Europ.Surg.Res. 7 (1975) 1-9
- /85/ SKARSTEIN,A., K.SVANES:
Blood flow distribution in the stomach of cats with gastric ulcer.
Scand.J.Gastroenterol. 10 (1975) 339-345
- /86/ SMALL,A., R.T.BELL, R.S.FILO, C.R.WOODWARD:
Measurement of intracortical flow distribution in hypothermic isolated perfused kidneys.
Am.J.Physiol. 225 (1973) 1199-1205
- /87/ SMITH,H.J., B.N.SINGH, R.M.NORRIS, M.B.JOHN, P.J.HURLEY:
Changes in myocardial blood flow and S-T segments elevation following coronary artery occlusion in dogs.
Circ.Res. 36 (1975) 697-705

- /88/ STEIN,J.H., S.BOONJARERN, C.B.WILSON, R.F.FERRIS:
Alterations in intrarenal blood flow distribution.
Methods of measurement and relationship to sodium
balance.
Circ.Res., Suppl. I (1973) 61-73
- /89/ SVEDMAN,P.:
Cardiac output distribution in animals measured with
radioactive dextran microspheres.
Med. Dissertation, Universität Lund, Schweden (1977)
- /90/ UTLEY,J., E.L. CARLSON, J.I.E.HOFFMAN, H.M.MARTINEZ,
G.D.BUCKBERG:
Total and regional myocardial blood flow measurements
with 25 μ , 15 μ , 9 μ and filtered 1-10 μ diameter micro-
spheres and antipyrine in dogs and sheep.
Circ.Res. 34 (1974) 391-405
- /91/ WARREN,D.J., J.G.G.LEDINGHAM:
Measurement of cardiac output distribution using micro-
spheres. Some practical and theoretical considerations.
Cardiovasc.Res. 8 (1974) 570-581
- /92/ WARREN,D.J., J.G.G.LEDINGHAM:
Measurement of intrarenal blood flow distribution in
the rabbit using radioactive microspheres.
Clin.Sci. Molecul.Med. 48 (1975) 51-60
- /93/ WARREN,D.J., J.G.G.LEDINGHAM:
Renal circulatory responses to general anaesthesia in
the rabbit: studies using radioactive microspheres.
Clin.Sci.Mol.Med. 48 (1975) 61-66

- /94/ WÜSTEN,B., W.FLAMENG, W.SCHAPER:
On the distribution of myocardial blood flow. Part I:
Effects of experimental coronary occlusion.
Basic Res.Cardiol. 69 (1974) 422-434
- /95/ YIPINTSOI,T., J.B.BASSINGTHWAIGTHE:
Circulatory transport of iodoantipyrine and water in the
isolated dog heart.
Circ.Res. 27 (1970) 461-477
- /96/ YIPINTSOI,T., W.A. DOBBS, P.D.SCANLON, T.J.KNOPP,
J.B. BASSINGTHWAIGTHE:
Regional distribution of diffusible tracers and carbo-
nized microspheres in the left ventricle of isolated dog
hearts.
Circ.Res. 33 (1973) 573-587
- /97/ YULE,H.P.:
Computer analysis of weak spectral components in gamma-
ray spectra.
J. Radioanal.Chem 15 (1973) 695-705

7. ANHANG: DOKUMENTATION DES RECHNERPROGRAMMES "MIC - II"
(in englischer Sprache)

MIC - II

A versatile BASIC computer program for the evaluation
of cardiac output, arterio-venous shunt and regional
blood flow obtained from data from the radioactive

MICROSPHERES-method.

December 1977

Written by Rudolf Schosser, Institute for Surgical
Research, University of Munich, D-8000 Munich 2,
Nussbaumstrasse 20, West Germany.

At present: Department for Experimental Medicine,
Pharmacia AB, S-75104 Uppsala, Sweden.

The author acknowledges gratefully the patient assistance of Dr. Ron Tuma and Dr. Rolando Del Maestro in revising the english text.

The text of this manual was formatted and edited with support of the Waterloo SCRIPT program (University of Waterloo, Ontario, Canada) on an IBM 370/155 computer at the University Data Center, Uppsala, Sweden.

TABLE OF CONTENTS

1. GENERAL INFORMATION	
1.1. Program description	1
1.2. Hardware requirements	1
2. RECORDING DATA FROM THE PACKARD 5986 ON TAPE	
2.1. Sequence of the samples in the sample changer	2
2.2. Record format of the PACKARD 5986	3
2.3. Operating the TEKTRONIX 4923 tape deck	4
3. INTERACTIVE DIALOGUE WITH MIC-II	6
4. OPERATING THE MIC-II PROGRAM	
4.1. Equipment set-up	8
4.2. Starting MIC-II	8
4.3. Headings	9
4.4. Number and names of isotopes	11
4.5. Total activity syringe / number of microspheres ..	13
4.6. Reference sample flow	15
4.7. Sample number references	16
4.8. Data file number	19
4.9. Organ sample map organisation	20
4.10. Creating a new map and entering organ weights ..	21
4.11. Using an old map and entering organ weights	25
4.12. Editing an old map	26
5. OUTPUT FROM MIC-II	
5.1. Heading	35
5.2. Energy windows	36
5.3. Background	37
5.4. Overlap	38
5.5. Injected activity	40
5.6. Reference sample arterial/venous	42
5.7. Cardiac output	44
5.8. Arterio-venous shunt	45
5.9. Regional blood flow	46
5.10. Readout example	49
6. USER-DEFINABLE KEYS	62

APPENDIX A - ERROR MESSAGES

A.1. Errors which do not abort the program	68
A.2. Errors which abort the program	70

APPENDIX B - MATHEMATICS AND LITERATURE REFERENCES

B.1. Raw data calculations	72
B.2. Background	73
B.3. Matrix calculations	74
B.4. Microspheres method	76
B.5. Literature references	79

APPENDIX C - LIST OF VARIABLES AND I/O ADDRESSES

C.1. Numerical array variables	80
C.2. Ordinary numerical variables	81
C.3. String variables	83
C.4. I/O addresses	84

APPENDIX E - PROGRAM LISTINGS OF MIC-II

E.1. Introduction	B5
E.2. Listings of MIC-II, part 1	B5
E.2.1. Definition of the UDKs	85
E.2.2. Main Program	85
E.2.3. Subroutine "NEW MAP"	88
E.2.4. Subroutine "OLD MAP"	89
E.2.5. Subroutine "EDIT OLD MAP"	89
E.2.6. Subroutine "MAP READ AND HEADING"	90
E.2.7. Subroutine "FILL SUBSTRING"	91
E.2.8. Subroutine "PAGE FULL"	91
E.2.9. Subroutine "WEIGHT INPUT"	91
E.2.10. UDK-Routine "LIST IDENTIFIERS"	92
E.2.11. UDK-Routine "LIST ORGAN MAP"	92
E.2.12. UDK-Routine "LIST RAW DATA FROM TAPE" ..	92
E.3. Listings of MIC-II, part 2	93
E.3.1. Main Program	93
E.3.2. Subroutine "SEARCH TAPE"	95
E.3.3. Subroutine "OUTPUT LINE PRINTER"	96
E.3.4. Subroutine "NUMERIC OUTPUT"	97
E.3.5. Subroutine package for box-Printing	97
E.4. Listings of MIC-II, part 3	98
E.4.1. Main Program	98
E.4.2. Subroutine "SEARCH TAPE"	100
E.4.3. Subroutine "OUTPUT LINE PRINTER"	101
E.4.4. Subroutine "NUMERIC OUTPUT"	101
E.4.5. Subroutine package for box-Printing	102

1. GENERAL INFORMATION

1.1. PROGRAM DESCRIPTION

MIC-II is subdivided into three modules. The modules have a size of 11, 8 and 7 kbytes.

MIC-II covers a wide range of applications for the measurement of flow with microspheres, which is used in physiology, biology and experimental medicine. Radioactive labelled microspheres of different brands may be used, e.g. 3M TRACER MICROSPHERES (3M, USA), NEN-TRAC microspheres (New England nuclear, England) or TRACER-SEPHADEX microspheres (Pharmacia AB, Sweden).

Based on matrix calculations (refer to Appendix B for detailed information), MIC-II can process up to ten different isotopes with overlapping energy spectra and up to 100 organ samples. Tracers which are bound to carriers that are not microspheres (e.g. ^{125}I -albumin, ^{51}Cr labelled red blood cells etc.) may be included into the isotope mixture and their net counts are computed for further calculation. Ten different organ maps may be created and stored on tape for easy identification of the samples.

MIC-II is written in BASIC and includes some statements in TEKTRONIX's extended BASIC which are rarely used and only with the purpose of saving memory space. It is logically subdivided in two sections, one input and one output section. As far as possible, MIC-II provides for flexibility in the in- and output and allows to a great extent for errors of the operator without significantly disturbing program execution. Therefore people who are not trained in computer work get reliable results as well.

1.2. HARDWARE REQUIREMENTS

MIC-II is adapted to a PACKARD 5986 gammaspectrometer with a multichannel pulse height analyzer (refer to Appendix F for a scheme of the apparatus set-up).

- (1) TEKTRONIX 4051 computer, 16 kbytes memory, Printer interface, Matrix-ROM, Binary-Loader-ROM.
- (2) TEKTRONIX 4924 tape deck.
- (3) Line Printer, 64 standard ASCII characters, 132 characters per line (e.g. TEXAS INSTRUMENTS MODEL 810).
- (4) PACKARD 5986 AUTO-GAMMASPECTROMETER.
- (5) TEKTRONIX 4923 tape deck.

2. RECORDING DATA FROM THE PACKARD 5986 ON TAPE

Refer to the PACKARD 5986 operating manual for information about pulse height analyzer, sample changer and calibration.

2.1. SEQUENCE OF THE SAMPLES IN THE SAMPLE CHANGER

Different groups of samples are used in MIC-II's calculations:

Group	Remarks	
BACKGROUND	optional	Empty sample tubes.
STANDARD REFERENCES	optional	Pure nuclide samples of each isotope present in the mixture.
SUBTRACTS	optional	Activity to be subtracted from the activity in the injection syringe (catheters, stopcocks, needles etc.).
REFERENCE SAMPLE ARTERIAL	obligatory	Arterial blood withdrawn during microspheres injection.
REFERENCE SAMPLE VENOUS	optional	Venous blood withdrawn during microspheres injection.
ORGAN SAMPLES	obligatory	Specimens of different organs.

A group may consist of one or more samples. Each group may be placed in the sample changer wherever the operator wants. Empty belt-links or sample tubes may be placed between two groups for better clarity. However, there are three items to pay attention to:

- (1) Miscellaneous samples in one group are not allowed, e.g. BACKGROUND-BACKGROUND-SUBTRACTS-BACKGROUND.
- (2) The sample numbers must not decrease within one sample batch, i.e. the starting point of the endless sample changer belt (number "1") may not be placed within the batch, e.g. sample 280-120.
- (3) The operator has to know the number of the first and the last sample in each group, because this information is required for the Program later on.

2.2. RECORD FORMAT OF THE PACKARD 5986

The record format is the order in which the PACKARD 5986 arranges the data that are transmitted to the peripheral devices (Printer, tape recorder etc.). The record format can be visualized and controlled on the Printer.

A record format looks like this:

```
sample  time
number

000012 000500
000100 008758 000150 015358 000200 001973 000001 578964

start  counts  peak  counts  stop  counts integral counts
marker          marker          marker

      1      2      3      4      5      6      7      8
```

An energy window (also called "region of interest") must be set for every isotope in the mixture by markers, a REGION START, a PEAK CENTROID (optional) and a REGION STOP marker. The energy values for the markers are printed in output fields 1, 3 and 5. The counts in the channels corresponding to the marker values are printed in fields 2, 4 and 6. Fields 7 and 8 contain the integral counts in the energy window between the start and the stop markers. The peak marker is optional and does not influence the result of the integral counts:

```
sample  time
number

000012 000500
000100 008758 000200 001973 000001 578964

start  counts  stop  counts integral counts
marker          marker
```

MIC-II can read and automatically adapt to both record formats, with or without a peak marker. The results are the same since the peak energy and counts are meaningless for the calculations. However, MIC-II cannot detect more than one peak marker in one energy window. In this case it will compute incorrect results or even respond with a program abortion.

NOTE:

```
+-----+
| Most often a double peak setting occurs while marking |
| new energy windows without having removed the old mark- |
| ers completely. To avoid problems, print out one sample |
| and make sure that the markers are set properly and the |
| record format is compatible with MIC-II.                |
+-----+
```

2.3. OPERATING THE TEKTRONIX 4923 TAPE DECK

A. Start recordings.

- (1) Connect the 4923 tape deck to the PACKARD 5986.
- (2) Turn power ON.
- (3) Plus in tape cartridge.
- (4) Press the REVERSE button for about two seconds until the tape is running fast in reverse.
- (5) Press the WRITE button and press the RUN button while keeping the WRITE button pressed down. A red control light above the WRITE button indicates that the 4923 tape deck is ready to record incoming data on tape. If this control light is not switched on, no data is recorded, e.g. if the tape cartridge is write-protected.

This operation must be performed before the first data is transmitted by the PACKARD 5986.

B. Stop recordings.

- (1) Press the STOP button. The STOP function transfers all data from the buffer to the tape, clears the buffer, and closes the file with a end-of-file marker (EOF).
- (2) Remove the tape cartridge.
- (3) Turn power OFF.

NOTE:

```
+-----+
| It is absolutely necessary to press the STOP button |
| before removing the tape cartridge in order to get |
| data on tape which is held in the buffer and not |
| yet recorded.                                     |
+-----+
```

C. Recordings on several files.

In general, there is a possibility to record data in several files on one magnetic tape cartridge. Starting again with step A.(5) after recordings has been stopped by pressing the STOP button, this effects a new file to be marked and enabled to record data. Since the 4923 tape deck can mark but not search for a particular file, the recordings of data in several files succeeds only, if

- (1) the first file is marked after a fast reverse run, whereby the 4923 tape deck has an opportunity to find the physical starting point of the tape,
- (2) the power was not turned OFF between marking two successive files,
- (3) the tape cartridge has not been removed from the tape deck between marking two successive files, i.e. it has not lost the position of the read-write-head.

NOTE:

```
+-----+
| Although it is possible to record data in several |
| files, it is not at all recommended, because the |
| problems an inexperienced operator may get into |
| usually don't pay. Furthermore the operator has to |
| keep track of the file number himself, since the |
| 4923 tape deck cannot give any active information. |
| And, last but not least, he has to be aware, that |
| MIC-II can only process one file at a time, i.e. |
| all the data of one experiment has to be in one |
| file. |
+-----+
```

If the data recording procedure is performed as described in A. and B., and the data is only recorded in one file, the data file is always file "1".

3. INTERACTIVE DIALOGUE WITH MIC-II

MIC-II has included some features to facilitate the operators response and to avoid ambiguity.

MESSAGE MIC-II Prints "READY" on the screen when it
"READY" expects the operator to continue Program execution by pressing one of the user-definable keys (UDKs).

NUMERIC/ A ">"-character Printed on the screen and
COMMAND followed by a blinking "?" marks a numeric or
INPUT FIELD command input field. MIC-II expects the
">?" operator to enter a numeric value or a command, if appropriate. The field length is not limited. Standard or scientific notation may be used to enter numeric values.

TEXT A ">"-character followed by a blinking "?"
INPUT FIELD and a "<"-character after a couple of blanks
"? <" marks a text input field. MIC-II expects the operator to enter a text string, the length of which is defined by the number of blanks between the two delimiters (">" and "<"). Exceeding the field limits results in an error message.

DECIMAL A number which is not an integer, must be
POINT entered with the decimal point. It is not allowed to enter a comma instead, since that causes the computer to treat the number as an integer and to cut off all digits to the right of the comma.

CORRECTION Any input can be corrected as long as it is not submitted to Program execution by pressing RETURN. For correction, the cursor has to be moved to the corresponding position by means of the BACKSPACE or SPACE key, whereupon the erroneous character must be overwritten by the correct one. Pressing the RUBOUT key replaces the erroneous character by a blank.

NOTE:

```
+-----+
| It is a good practise to check the |
| entered number or text, before submiting |
| it by pressing RETURN. |
+-----+
```

PAGE FULL

During normal program execution MIC-II takes care of erasing the screen at a page full condition, and the operator does not have to bother about paging. However, after one or more error conditions MIC-II may loose track in paging and a blinking "F" will appear in the left upper corner on the screen when it is full. Pressing the HOME/PAGE key erases the screen and presents an empty screen to continue. Program execution is interrupted until the screen is paged.

4. OPERATING THE MIC-II PROGRAM

4.1. EQUIPMENT SET-UP

A. Printer.

- (1) Turn Power ON.
- (2) Check paper supply and format.
- (3) Adjust top of form, if neccessary.
- (4) Press the ON LINE button.

B. TEKTRONIX 4924 tape deck.

- (1) Turn Power ON.
- (2) Press the ON LINE button.
- (3) Plus in data cartridge.

C. TEKTRONIX 4051 computer.

- (1) Turn Power ON.
- (2) Plus in program cartridge.
- (3) Press AUTOLOAD.

4.2. STARTING MIC-II

A list of Programs which are located on this Program tape will be listed on the screen (example 4.2.(1)).

Example 4.2.(1): List of available programs.

- 1.....MIC-II (4051 COMPUTER and 4924 TAPE DECK)
- 2.....MIC-II (4051 COMPUTER only)

ENTER PROGRAM NUMBER 1

Enter the corresponding Program number and Press RETURN.
MIC-II Prints a message on the screen when it is ready to continue:

READY

Press UDK "ENTER DATA" after MIC-II has indicated it is ready.

4.3. HEADING

MIC-II marks four 10-character text input fields to characterize the printed output. Information about the user, date, code and number of the experiment may be entered by the operator. Each text string must be followed by pressing the RETURN-key (example 4.3.(1)).

NOTE:

```
+-----+
| Every input, either text or numeric, must be submitted |
| to the program by pressing the RETURN-key, but text or |
| numeric input can be bypassed by pressing the RETURN-key |
| only, i.e. without preceding text or numerical figures. |
| In the following text, RETURN is referred to as pressing |
| the RETURN-key, if it is used as the bypassing function |
| without entering any text or figures.                    |
+-----+
```

Example 4.3.(1): Text input for headings.

BLOOD FLOW DETERMINATION WITH MICROSPHERES

HEADING

```
USER >JOHN DOE <
DATE >771124 <
CODE >SHOCK <
NR >32 <
```

If no characterization is desired, the operator may press RETURN without entering any text (example 4.3.(2)). In this case the headings of the output is filled with blanks in the corresponding fields (refer to chapter 5.).

Example 4.3.(2): Bypassing text input for headings.

```
USER > <
DATE > <
CODE > <
NR > <
```

If the text which is entered exceeds the limits of the text input field, an error message is printed (example 4.3.(3)). MIC-II gives the operator the opportunity to reenter text.

Example 4.3.(3): Text exceeds limits.

USER >JOHN DOE <
DATE >771124 <
CODE >SHOCK EXPERIMENT

MAXIMUM TEXT LENGTH IS 10 CHARACTERS

CODE > <

4.4. NUMBER AND NAMES OF ISOTOPES

MIC-II asks for the number of isotopes which were used in the actual experiment and marks a 6-character text input field for each isotope (example 4.4.(1)).

Example 4.4.(1): Input number and names of isotopes.

ISOTOPE NAMES

NUMBER OF ISOTOPES >3

NAME OF ISOTOPE	1	>CO-57	<
	2	>CO-58	<
	3	>CO-60	<

The text input is optional. Blank fields are generated if the text input is bypassed by pressing RETURN (example 4.4.(2)). For clarity in later input sections and in the output however, it is advisable to enter at least some identification for each of the isotopes used in the experiment.

Example 4.4.(2): Bypassing text for isotope names.

NUMBER OF ISOTOPES >3

NAME OF ISOTOPE	1	>	<
	2	>	<
	3	>	<

The maximum number is ten isotopes. If the operator enters a number which is not within this range, MIC-II prints an error message and gives opportunity to reenter the correct number (example 4.4.(3)).

Example 4.4.(3): Number of isotopes out of range.

NUMBER OF ISOTOPES >12

INVALID ENTRY

NUMBER OF ISOTOPES >

If the text string exceeds six characters, MIC-II responds with an error message and text may be reentered (example 4.4.(4)).

Example 4.4.(4): Text exceeds limits.

NUMBER OF ISOTOPES >3

NAME OF ISOTOPE 1 >CO-57 <
2 >COBALT-58

MAXIMUM TEXT LENGTH IS 6 CHARACTERS

2 > <

4.5. TOTAL ACTIVITY SYRINGE / NUMBER OF MICROSPHERES

The TOTAL ACTIVITY SYRINGE is the activity in the injection syringe containing the microspheres before the injection. The units are net counts per minute, i.e. the background is to be subtracted. A routine for calculation of the total activity in the injection syringe from the raw data has not been included in MIC-II, since there are different methods in use (standard distribution method, lead absorption method, calibrated standard samples etc.). This methods vary from laboratory to laboratory.

Nor has a routine to calculate the number of microspheres in the injection syringe been included, since the method of calculation differs from brand to brand. Some manufacturers give a nominal quantity (TRACER SEPHADEX, Pharmacia AB), while others give the specific activity and the number of microspheres per unit weight (3M TRACER MICROSPHERES, 3M) as the basis for the calculation. Both figures can easily be calculated with a handheld calculator according to the appropriate method. Therefore the absence of this features was thought to be acceptable for the user.

MIC-II asks the operator for the activity and the number of microspheres in the injection syringe (example 4.5.(1)).

Example 4.5.(1): Input total activity and number of microspheres in the injection syringe.

TOTAL ACTIVITY SYRINGE (NET CPM)

CO-57	>6414541	NUMBER OF MICROSPHERES >950000
CO-58	>1088698	NUMBER OF MICROSPHERES >950000
CO-60	>1532587	NUMBER OF MICROSPHERES >950000

Any numeric input can also be entered in scientific notation (example 4.5.(2)).

Example 4.5.(2): Scientific notation.

CO-57	>6.414541E+6	NUMBER OF MICROSPHERES >9.5E+5
CO-58	>1.088698E+6	NUMBER OF MICROSPHERES >9.5E+5
CO-60	>1.532587E+6	NUMBER OF MICROSPHERES >9.5E+5

Both, the total activity and the number of microspheres in the injection syringe are optional inputs. They can be bypassed by pressing RETURN, either for one (example 4.5.(3)), some or all isotopes (example 4.5.(4)-(5)).

Example 4.5.(3): 51-CR is assumed to be a non-microsphere bound tracer (e.g. 51-CR labelled red blood cells for blood volume determination).

CO-57	>6414541	NUMBER OF MICROSPHERES >950000
CR-51	>	
CO-60	>1532587	NUMBER OF MICROSPHERES >950000

Example 4.5.(4): The number of microspheres is missing for all isotopes.

CO-57	>6414541	NUMBER OF MICROSPHERES >
CO-58	>1088698	NUMBER OF MICROSPHERES >
CO-60	>1532587	NUMBER OF MICROSPHERES >

Example 4.5.(5): The total activity and number of microspheres in the injection syringe are missing for all isotopes.

CO-57	>
CO-58	>
CO-60	>

Missing input information causes loss in output information. Refer to chapter 5. for details about which way MIC-II responds to missing information.

4.6. REFERENCE SAMPLE FLOW

MIC-II is using the reference sample method as it is described extensively in literature. MIC-II asks for the flow (ml/min) of the withdrawing pump for the arterial and venous reference samples (example 4.6.(1)).

Example 4.6.(1): Input reference sample flow.

REFERENCE SAMPLE FLOW (ML/MIN)

CO-57	ARTERIAL >2.25	VENOUS >5.1
CO-58	ARTERIAL >2.25	VENOUS >5.1
CO-60	ARTERIAL >2.25	VENOUS >5.1

Both parameters are optional (example 4.6.(2)), except that the arterial reference sample flow has to be provided for at least one isotope, otherwise MIC-II responds with a program abortion during program execution.

Example 4.6.(2): Optional reference sample flow input.

CO-57	ARTERIAL >2.25	VENOUS >5.1
CR-51	ARTERIAL >	
CO-60	ARTERIAL >2.25	VENOUS >5.1

The venous reference sample may be taken from a central or a peripheral vein, the latter draining a circumscribed region or only one organ. This condition cannot be detected by MIC-II. It calculates a correction for the arterio-venous shunt for each isotope, regardless of the site where the venous reference sample has been taken. In this case the operator has to be careful with the interpretation, i.e. in which organs the shunt correction is meaningful.

The venous reference sample flow input may be bypassed completely (example 4.6.(3)).

Example 4.6.(3): Bypassing venous reference sample flow.

CO-57	ARTERIAL >2.25	VENOUS >
CO-58	ARTERIAL >2.25	VENOUS >
CO-60	ARTERIAL >2.25	VENOUS >

Refer to chapter 5. for information in which way MIC-II responds to missing input.

4.7. SAMPLE NUMBER REFERENCES

Sample number references are the numbers of the first and the last sample within each logical group (refer to 2.1.), as they are indicated by the sample changer belt in the PACKARD 5986. MIC-II prints, for each group, the name of the group and marks two numeric input fields for the number of the first and of the last sample to be entered by the operator.

Example 4.7.(1): Sample number references input.

SAMPLE NUMBER REFERENCES

BACKGROUND

>5 TO >10

STANDARD REFERENCE

CO-57	>15	TO	>16
CO-58	>17	TO	>18
CO-60	>19	TO	>20

SUBTRACTS

>21 TO >25

REFERENCE SAMPLE ARTERIAL

CO-57	>27	TO	>30
CO-58	>31	TO	>34
CO-60	>35	TO	>38

REFERENCE SAMPLE VENOUS

CO-57	>40	TO	>42
CO-58	>43	TO	>45
CO-60	>46	TO	>48

ORGAN SAMPLES

>50 TO >70

A group consisting only of one sample may be entered in two ways, either by entering the sample number in both input fields (example 4.7.(2)) or by entering the sample number in the first input field and pressing RETURN in the second input field (example 4.7.(3)).

Example 4.7.(2): Input "one sample"-group.

```
CO-57    >15    TO    >15
CO-58    >16    TO    >16
CO-68    >17    TO    >17 .
```

Example 4.7.(3): Input "one sample"-group.

```
CO-57    >15    TO    >
CO-58    >16    TO    >
CO-68    >17    TO    >
```

Some sample groups are optional. They can be bypassed by pressing RETURN in the first input field. No second input field is marked in this case (example 4.7.(4)).

Example 4.7.(4): Bypassing optional sample groups.

```
CO-57    >
CO-58    >
CO-68    >
```

Although the REFERENCE SAMPLE ARTERIAL group is obligatory, it may happen that there is no sample group to refer to in case of tracers that are not bound to microspheres. In this case it is allowed to bypass the REFERENCE SAMPLE ARTERIAL group for this specific isotope(s) as long as there is at least one reference to a microspheres-tracer (example 4.7.(5)).

NOTE:

```
+-----+
| STANDARD REFERENCES have to be provided for each isotope |
| if a REFERENCE SAMPLE ARTERIAL group is omitted, since |
| MIC-II searches automatically for the arterial reference |
| samples to calculate the overlap matrix if it cannot |
| find a complete set of STANDARD REFERENCES.             |
+-----+
```

Example 4.7.(5): Bypassing arterial reference samples.

REFERENCE SAMPLE ARTERIAL

```
CO-57    >27    TO    >30
CR-31    >
CO-68    >35    TO    >38
```

Although the ORGAN SAMPLE group is necessary to obtain results of regional blood flow in organ specimens, it may be omitted if only the cardiac output and arterio-venous shunt values are desired. In this case MIC-II does not respond with a program abortion but with regular program termination (see chapter 5.9.).

4.8. DATA FILE NUMBER

MIC-II asks the operator for the file number in which the data of the actual experiment is stored (example 4.8.(1)). Refer to chapter 2.3. for information about data files.

Example 4.8.(1): Input data file number.

DATA FILE NUMBER >1

If MIC-II cannot find the specified file or if another magnetic tape error has occurred (e.g. the data cartridge is not plugged in etc.), an error message will be printed on the screen (example 4.8.(2)), (see Appendix A). MIC-II provides the opportunity to reenter the data file number after an error condition has occurred.

Example 4.8.(2): Magnetic tape error concerning the data cartridge (code 2 = file not found).

MAGNETIC TAPE ERROR - CODE 2 ON FILE 1

4.9. ORGAN SAMPLE MAP ORGANISATION

An organ sample map is a sequence of text strings (organ names) which is created by the operator. The map is a mnemonic aid for the operator while entering the weights of the organ specimens and facilitates the identification of the samples in the printed output. The sequence of the organ samples in the sample changer of the PACKARD 5986 and the sequence of the organ names in the map must of course match.

Since the organ sample map does not normally change within one series of experiments, it would be unnecessary work to reenter the organ sample map for each experiment within a series. Therefore MIC-II provides storage for up to ten different organ sample maps, numbered from 1 to 10, and each map is labelled with an additional 10-character identifier to name the organ sample maps. This gives the highest possible security in case the program MIC-II is used by different operators with different organ sample maps. The list of identifiers and a list of each organ sample map can be printed on either the screen or the printer, which one chooses by pressing the corresponding UDK (refer to chapter 6.).

Sometimes the problem arises that one or several organ(s) are missing or interchanged in the sequence in one experiment, or that the map should be changed for another series of experiments. For that purpose MIC-II has an editing routine that allows one to list the organ sample map and to modify, add, delete and insert organ names very easily. The modified map may be used for only one experiment or, if stored, for further experiments as well.

After the input of the references for the organ samples MIC-II prints the organ map options on the screen (example 4.9.(1)).

Example 4.9.(1): Organ map options.

SELECT ORGAN MAP OPTION >1

- 1 CREATE NEW MAP
- 2 USE OLD MAP
- 3 EDIT OLD MAP

Enter the appropriate number and press RETURN.

4.10. CREATING A NEW MAP AND ENTERING ORGAN WEIGHTS

The operator has to enter the number of the map, the number of organ samples and a 10-character identifier. Exceeding the limits for the map numbers (1-10) or the organ samples (1-100) or the maximal number of characters for the identifier results in an error message and a new input field to reenter correct figures (examples 4.10.(1)-(3)).

Example 4.10.(1): Map number incorrect.

NEW ORGAN MAP

NUMBER OF MAP >15

INVALID ENTRY

NUMBER OF MAP >

Example 4.10.(2): Organ sample number incorrect.

NUMBER OF MAP >3

NUMBER OF ORGAN SAMPLES >150

INVALID ENTRY

NUMBER OF ORGAN SAMPLES >

Example 4.10.(3): Identifier incorrect.

NUMBER OF MAP >3

NUMBER OF ORGAN SAMPLES >10

IDENTIFIER >SHOCK EXPERIMENT

MAXIMUM TEXT LENGTH IS 10 CHARACTERS

IDENTIFIER > <

MIC-II marks a 10-character text input field for every organ name. If there is no text to enter, RETURN has to be pressed and a blank field is placed in the organ map. Since there are usually weight values already available and the creating of a new map is normally performed within the first program run for a series of experiments, MIC-II provides the chance to enter the weights simultaneously. MIC-II marks two numeric input fields, WEIGHT BEFORE is the the weight of the empty sample tube and WEIGHT AFTER is the weight of the sample tube plus the specimen of the organ (example 4.10.(4)).

Example 4.10.(4): Organ name and weight input.

NEW ORGAN MAP

NUMBER OF MAP >3

NUMBER OF ORGAN SAMPLES >10

IDENTIFIER >SHOCK EXP.<

#	NAME OF ORGAN	WEIGHT BEFORE	WEIGHT AFTER
1	>BRAIN <	>4.418	>7.44
2	>HEART <	>4.441	>6.358
3	>LUNG <	>4.414	>5.699
4	>LIVER <	>4.376	>6.158
5	>SPLEEN <	>4.423	>5.582
6	>KIDNEY L <	>4.354	>5.379
7	>KIDNEY R <	>4.423	>5.462
8	>ILEUM <	>4.415	>5.553
9	>MUSCLE <	>4.388	>5.975
10	>SKIN <	>4.339	>5.394

The operator need not worry, if he has interchanged WEIGHT BEFORE and WEIGHT AFTER, because MIC-II accepts both and calculates the correct weight difference (example 4.10.(5)).

Example 4.10.(5): Interchange of weight figures (organ 7).

#	NAME OF ORGAN	WEIGHT BEFORE	WEIGHT AFTER
1	>BRAIN <	>4.418	>7.44
2	>HEART <	>4.441	>6.358
3	>LUNG <	>4.414	>5.699
4	>LIVER <	>4.376	>6.158
5	>SPLEEN <	>4.423	>5.582
6	>KIDNEY L <	>4.354	>5.379
7	>KIDNEY R <	>5.462	>4.423
8	>ILEUM <	>4.415	>5.553
9	>MUSCLE <	>4.388	>5.975
10	>SKIN <	>4.339	>5.394

If the weight difference has already been calculated, then the weight difference has to be entered in the input field WEIGHT BEFORE, and WEIGHT AFTER must be bypassed by pressing RETURN (example 4.10.(6)).

Example 4.10.(6): Weight difference input.

#	NAME OF ORGAN	WEIGHT BEFORE	WEIGHT AFTER
1	>BRAIN <	>3.022	>
2	>HEART <	>1.917	>
3	>LUNG <	>1.285	>
4	>LIVER <	>1.782	>
5	>SPLEEN <	>1.159	>
6	>KIDNEY L <	>1.025	>
7	>KIDNEY R <	>1.039	>
8	>ILEUM <	>1.138	>
9	>MUSCLE <	>1.667	>
10	>SKIN <	>1.055	>

If there are no weights to enter (e.g. standardized specimens), all the weight inputs can be bypassed by pressing RETURN in the input field WEIGHT BEFORE. MIC-II suppresses the second input field and generates a "1" as the weight difference, thus leaving all results unaffected by weight division (example 4.10.(7)). This way the operator can create a new organ map without a further program run.

Example 4.10.(7): Bypassing weight input.

#	NAME OF ORGAN	WEIGHT BEFORE	WEIGHT AFTER
1	>BRAIN <	>	
2	>HEART <	>	
3	>LUNG <	>	
4	>LIVER <	>	
5	>SPLEEN <	>	
6	>KIDNEY L <	>4.354	>5.379
7	>KIDNEY R <	>1.039	>
8	>ILEUM <	>	
9	>MUSCLE <	>	
10	>SKIN <	>	

Entering an organ name, that exceeds the limit of ten characters, results in an error message (example 4.10.(8)). MIC-II marks a new input field and provides opportunity to reenter a correct text strings.

Example 4.10.(8): Organ name exceeds limits.

#	NAME OF ORGAN	WEIGHT BEFORE	WEIGHT AFTER
1	>BRAIN <	>4.418	>7.44
2	>HEART <	>4.441	>6.358
3	>LUNG, UPPER LOBE		

MAXIMUM TEXT LENGTH IS 10 CHARACTERS

3	>	<
---	---	---

4.11. USING AN OLD MAP AND ENTERING ORGAN WEIGHTS

If the operator selects USE OLD MAP in the organ map options, MIC-II asks for the number of the organ sample map and reads the map from tape. It prints the number of organ sample names and the identifier, which are stored in the map. Then MIC-II lists the organ names and asks for input of the weight figures (example 4.11.(1)). Entering the number of the map and the weight figures have to be done as described in chapter 4.10.

Example 4.11.(1): Use old map and enter weight figures.

OLD ORGAN MAP

NUMBER OF MAP >3

NUMBER OF ORGAN SAMPLES: 10

IDENTIFIER: SHOCK EXP.

#	NAME OF ORGAN	WEIGHT BEFORE	WEIGHT AFTER
1	BRAIN	>4.418	>7.44
2	HEART	>4.441	>6.358
3	LUNG	>4.414	>5.699
4	LIVER	>4.376	>6.158
5	SPLEEN	>4.423	>5.582
6	KIDNEY L	>4.354	* >5.379
7	KIDNEY R	>4.423	>5.462
8	ILEUM	>4.415	>5.553
9	MUSCLE	>4.308	>5.975
10	SKIN	>4.339	>5.394

4.12. EDITING AN OLD MAP

The main feature of this section is the possibility to modify or delete organ names within an existing organ sample map, and to add or insert new organ names.

MIC-II asks the operator for the number of the organ map to be edited. It reads the map from tape and prints the number of the organ sample names and the identifier on the screen (example 4.12.(1)). In the two columns on the left side of the screen the number and the organ name in the existing ("old") map are printed. The text input field in the middle of the screen is for entering the edit commands, and in the two columns on the right side of the screen MIC-II prints the new number and a 10-character text input field for the modified or new name to be entered. Finally, in the rightmost column a message is printed after an editing operation has been performed to inform the operator about what has been done (example 4.12.(2)).

Six commands are available:

RETURN This command acts like a "List"-command, no modifications are performed. Each time the RETURN-key is pressed, MIC-II displays the next number and organ name in the two left hand columns (example 4.12.(1)).

Example 4.12.(1): Listing the organ map step by step by pressing RETURN.

EDIT OLD ORGAN MAP

NUMBER OF MAP >3

NUMBER OF ORGAN SAMPLES: 10

IDENTIFIER: SHOCK EXP.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>		
3	LUNG	>		
4	LIVER	>		
5	SPLEEN	>		
6	KIDNEY L	>		
7	KIDNEY R	>		
8	ILEUM	>		
9	MUSCLE	>		
10	SKIN	>		

MODIFY) The "MODIFY"-command marks a 10-character text input field to enter a modified or new name which replaces the old name. Neither the total number nor the position of the organ names are altered within the map (example 4.12.(1)-(2))

Example 4.12.(1): "MODIFY"-command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>M	2	>VENTRICLE < MODIFIED
3	LUNG	>		
4	LIVER	>		
5	SPLEEN	>		
6	KIDNEY L	>		
7	KIDNEY R	>		
8	ILEUM	>		
9	MUSCLE	>		
10	SKIN	>		

Example 4.12.(2): Organ map before and after modification.

Before		After	
1	BRAIN	1	BRAIN
2	HEART	2	VENTRICLE
3	LUNG	3	LUNG
4	LIVER	4	LIVER
5	SPLEEN	5	SPLEEN
6	KIDNEY L	6	KIDNEY L
7	KIDNEY R	7	KIDNEY R
8	ILEUM	8	ILEUM
9	MUSCLE	9	MUSCLE
10	SKIN	10	SKIN

A(DD) The "ADD"-command marks one or more 10-character text input fields to enter additional organ names which are placed just after the old organ name displayed in the left column. Each entry of an additional organ name effects an immediate renumbering of the map, stacking up the names with a higher number than the number of the old organ name, after which the additional names are placed (example 4.12.(3)-(4)). MIC-II continues to mark text input fields for additional organ names unless an empty field is entered, i.e. a RETURN, or until the organ map exceeds a total of 100 names. After cancelling the "ADD"-command by pressing RETURN, MIC-II displays the next numbered organ name of the map.

Example 4.12.(3): "ADD"-command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>		
3	LUNG	>		
4	LIVER	>		
5	SPLEEN	>		
6	KIDNEY L	>		
7	KIDNEY R	>A		
			8	>DUODENUM < ADDED
			9	>JEJUNUM < ADDED
			10	> <
10	ILEUM	>		
11	MUSCLE	>		
12	SKIN	>		

Example 4.12.(4): Organ map before and after the addition.

Before		After	
1	BRAIN	1	BRAIN
2	HEART	2	HEART
3	LUNG	3	LUNG
4	LIVER	4	LIVER
5	SPLEEN	5	SPLEEN
6	KIDNEY L	6	KIDNEY L
7	KIDNEY R	7	KIDNEY R
8	ILEUM	8	DUODENUM
9	MUSCLE	9	JEJUNUM
10	SKIN	10	ILEUM
		11	MUSCLE
		12	SKIN

I(INSERT) In Principle, the "INSERT"-command acts like the "ADD"-command. It marks one or more 10-character text input fields to enter additional organ names. However, the first name of the additional organ names is not placed after the old name displayed in the left column, but replaces the old name. The second and all names after the second organ name are inserted in the same way as by the "ADD"-command, stacking up and immediately renumbering those names which have a higher number than the replaced old organ name (example 4.12.(5)-(6)). This gives an opportunity to insert one or several additional organ names not only after but instead of and after an existing "old" organ name. MIC-II continues to mark text input fields unless the "INSERT"-command is cancelled by submitting an empty field, i.e. a RETURN, or until the organ map exceeds a total of 100 names. After cancelling the "INSERT"-command MIC-II displays the next renumbered organ name of the map.

Example 4.12.(5): "INSERT"-command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>		
3	LUNG	>I	3	>TRACHEA < INSERTED
			4	>LUNG LEFT < INSERTED
			5	>LUNG RIGHT< INSERTED
			6	> <
6	LIVER	>		
7	SPLEEN	>		
8	KIDNEY L	>		
9	KIDNEY R	>		
10	ILEUM	>		
11	MUSCLE	>		
12	SKIN	>		

Example 4.12.(6): Organ map before and after inserting.

Before		After	
1	BRAIN	1	BRAIN
2	HEART	2	HEART
3	LUNG	3	TRACHEA
4	LIVER	4	LUNG LEFT
5	SPLEEN	5	LUNG RIGHT
6	KIDNEY L	6	LIVER
7	KIDNEY R	7	SPLEEN
8	ILEUM	8	KIDNEY L
9	MUSCLE	9	KIDNEY R
10	SKIN	10	ILEUM
		11	MUSCLE
		12	SKIN

D(DELETE) The "DELETE"-command deletes the organ name displayed on the left side and rennumbers the map immediately by stacking down those organ names which have a higher number than the number of the deleted organ name (example 4.12.(7)-(8)). After the deletion the next renumbered organ name of the map will be displayed on the left side of the screen.

Example 4.12.(7): "DELETE"-command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>		
3	LUNG	>		
4	LIVER	>D		DELETED
4	SPLEEN	>D		DELETED
4	KIDNEY L	>		
5	KIDNEY R	>		
6	ILEUM	>		
7	MUSCLE	>		
8	SKIN	>		

Example 4.12.(8): Organ map before and after deleting.

Before		After	
1	BRAIN	1	BRAIN
2	HEART	2	HEART
3	LUNG	3	LUNG
4	LIVER	4	KIDNEY L
5	SPLEEN	5	KIDNEY R
6	KIDNEY L	6	ILEUM
7	KIDNEY R	7	MUSCLE
8	ILEUM	8	SKIN
9	MUSCLE		
10	SKIN		

E(ND) The "END"-command terminates the editing procedure immediately. All modifications which have been performed are saved in the organ sample map. After an "END"-command MIC-II asks the operator whether the modified map is to be stored (replacing the old map) or not (example 4.12.(9)).

Example 4.12.(9): "END"-command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>M	2	>VENTRICLE < MODIFIED
3	LUNG	>E		

STORE MAP (YES/NO) >

MIC-II examines only the first character of a command. All characters to the right of the significant first character do not affect the execution of the command (example 4.12.(10)). It makes no difference if one enters "A", "AD", "ADD" or "AXXX". But if the first character, which is the significant character, is not a "M", "A", "I", "D" or "E", MIC-II prints an error message and gives an opportunity to re-enter the command correctly (example 4.12.(11)).

Example 4.12.(10): Significant part of a command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>A	3	>VENTRICLE < ADDED
			4	> <
4	LUNG	>AD	5	>TRACHEA < ADDED
			6	> <
6	LIVER	>ADD	7	>PANCREAS < ADDED
			8	> <
8	SPLEEN	>AXXX	9	>OMENTUM < ADDED
			10	> <
10	KIDNEY L	>		
11	KIDNEY R	>		
12	ILEUM	>		
13	MUSCLE	>		
14	SKIN	>		

Example 4.12.(11): Incorrect command.

#	OLD NAME	COMMAND	#	NEW NAME
1	BRAIN	>		
2	HEART	>CHANGE		
INVALID ENTRY				
2	HEART	>		

If the organ map is full, i.e. it contains 100 organ names, or if the last name within the map has been edited or an "END"-command has been performed, MIC-II asks the operator whether the organ map is to be stored (example 4.12.(12)). If the map is to be stored, it will replace the old one, but no change is applied to the identifier. If the map is not to be stored, it is kept in memory and will be used in the actual experiment to be processed. This allows one to alter an organ map for only one experiment, which could be useful in case some organ samples have been interchanged in the sample changer and the sequence of the sample data on the data cartridge does not match with the organ map. Another application is if there are organ samples missing in the actual experiment, but in general there is no modification desired.

After the editing procedure MIC-II returns always to the organ map options to remind the operator to enter the weights by using the old map. After the weight input has been performed, MIC-II responds with "READY".

Example 4.12.(12): Store organ map.

STORE MAP (YES/NO) >YES

The answer to MIC-II's question, whether to store the map after editing, is "YES" or "NO". If another answer is entered, MIC-II produces an error message (example 4.12.(13)).

Example 4.12.(13): Incorrect answer.

STORE MAP (YES/NO) >YES

INVALID ENTRY

STORE MAP (YES/NO) >

5. OUTPUT FROM MIC-II

The output section is started by pressing the UDK "PRINT RESULTS". MIC-II processes the data which has been entered by the operator and the data which has been recorded on tape from the PACKARD 5986. The results will be printed on the line printer, with each logical group starting on a new page. The pages are numbered on the top right hand corner of the form. Discussion of the results and detailed information in which way MIC-II responds to missing input is provided in the following paragraphs.

5.1. HEADING

MIC-II prints a heading on the title page, using the information about the user, date, code and number of the experiment that has been entered by the operator in the input section (example 5.1.(1)). If no information has been entered, MIC-II prints blanks in the corresponding fields (example 5.1.(2)).

Example 5.1.(1): HEADING with actual information.

```
*****
#
#               MIC-II
#
# MICROSPHERES METHOD BASED ON MATRIX CALCULATIONS
#
# USER:  JOHN DOE          DATE:  771127
#
# CODE:  SHOL* EXP.        NR:    1
#
*****
```

Example 5.1.(2): HEADING, no information entered.

```
*****
#
#               MIC-II
#
# MICROSPHERES METHOD BASED ON MATRIX CALCULATIONS
#
# USER:                DATE:
#
# CODE:                NR:
#
*****
```

5.2. ENERGY WINDOWS

MIC-II prints for every experiment the marker values of the energy windows (example 5.2.(1)). This feature has been included for security reasons, it allows one to check whether the energy markers have been set properly and the record format has been read correctly from tape. The marker values are printed as they are read in fields 1, 3 (optional) and 5 in the record format of the PACKARD 5986 (see chapter 2.2. for information about record formats). If no peak centroid marker has been set, MIC-II prints a "0" in the column "PEAK" (example 5.2.(2)).

NOTE:

```
+-----+
! MIC-II cannot detect "double-peak-settings". If more !
! than one peak marker has been set, the output "ENERGY !
! WINDOWS" is the same as if only one peak would have been !
! set. Therefore it cannot be used to detect a "double- !
! peak-setting".                                           !
+-----+
```

Example 5.2.(1): ENERGY WINDOWS, a Peak marker is set.

ENERGY WINDOW

START	STOP	PEAK	STOP
(E.V.)	(E.V.)	(E.V.)	(E.V.)
Cu-57	50	112	300
Cu-58	400	812	900
Cu-60	1000	1154	1600

Example 5.2.(2): ENERGY WINDOWS, no Peak marker is set.

START	STOP	PEAK	STOP
(E.V.)	(E.V.)	(E.V.)	(E.V.)
Cu-57	50	0	300
Cu-58	400	0	900
Cu-60	1000	0	1600

5.3. BACKGROUND

MIC-II calculates and prints the background and the standard deviation in the columns "BACKGROUND" and "SD" (example 5.3.(1)). The sample numbers are printed for the first and the last sample of the BACKGROUND group.

If the number of samples in the BACKGROUND group is less than two, MIC-II cannot calculate the standard deviation and prints a "0.0" in the column "SD". The standard deviation (which is not the standard error of the mean) allows the operator to estimate whether the number of background samples and the counting time was sufficient to set an accurate background.

If no references to background samples have been provided by the operator in the input section (see chapter 4.8.), the background output will be skipped, the background is set to zero and no background is subtracted in further calculations.

Example 5.3.(1): BACKGROUND, more than one sample.

BACKGROUND
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

SAMPLE 1 - 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CO-57		204		4.6					
CO-58		123		3.5					
CO-60		53		1.6					

Example 5.3.(2): BACKGROUND, one sample.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CO-57		209		0.0					
CO-58		119		0.0					
CO-60		51		0.0					

5.4. OVERLAP

MIC-II calculates the overlap of each isotope into each window. The activity in the window which is assigned to an isotope as its so-called peak window, is set to 100 percent. The activity counted in the other windows is expressed as the percentage of the activity counted in the peak window (example 5.4.(1)). Either a complete group of STANDARD REFERENCES (a sample of pure nuclide for each isotope) or a complete group of arterial reference samples have to be provided. Otherwise MIC-II cannot calculate the overlap and will respond with an error message and program abortion.

Example 5.4.(1): OVERLAP.

OVERLAP

ISOTOPE	WINDOW 1 (%)	WINDOW 2 (%)	WINDOW 3 (%)
Cu-57	100.0	0.1	0.0
Cu-58	55.2	100.0	9.7
Cu-60	57.4	82.3	100.0

The weak point of matrix calculations is the invertibility of the coefficient matrix. Despite the difficulty of this problem an attempt is made to explain the most important aspects, as far as it concerns MIC-II and the interpretation of the results obtained from MIC-II.

In mathematical theory, a matrix either has an inverse or does not have one. In practice, however, a matrix which does not have an inverse in the mathematical sense, may well have an inverse in the computational sense and vice versa. The reason for this is the inability of a computer to handle numbers of infinite accuracy. If a figure exceeds a certain number of digits, it will be truncated. The amount of truncation error depends on the number of computational steps that have to be performed. If a large number of arithmetical operations is required, the number of which is related to the number of elements in the matrix, the inversion is particularly sensitive to truncation.

The property of a matrix that determines its behaviour with respect to inversion is called the "condition" of the matrix. A matrix is "ill-conditioned", if small changes of the elements in the original matrix cause large changes of

the elements in the inverted matrix, or cause the original matrix to be non-invertible in the computational sense. The condition of a matrix can be measured by calculating the condition number k . MIC-II calculates the condition number k and prints it below the OVERLAP output (example 5.4.(2)).

Example 5.4.(2): Condition number k .

```
CONDITION OF MATRIX      K = 1.0870505507E+000
```

If k is close to 1, the matrix is "well-conditioned". If k is larger than 1, the matrix is more or less "well-conditioned", depending on how much k exceeds 1. If k is larger than 10^{15} , the matrix is "ill-conditioned".

$1/k$ is a rough measure of the distance of a matrix to its closest mathematically non-invertible matrix, i.e. a matrix may turn out to be non-invertible, if at least one of the elements in the matrix is increased or decreased by $1/k$ times the largest element of the matrix.

In practise the operator should not concern himself, if the condition number k is in the range of 1 to 10^2 . If k is larger than 10^2 , the results should be interpreted carefully, and if k is larger than 10^{15} , the results are usually meaningless.

NOTE:

```
+-----+
! If k is larger than 10^2, it is recommended to recalcu- !
! late the data by another method, e.g. linear regression. !
+-----+
```

5.5. INJECTED ACTIVITY

MIC-II calculates and prints the net activity and number of microspheres which have been injected (column "INJECTED" and "# SPHERES"), and it prints the label ratio in CPM per microsphere (column "RATIO"). It also prints the total amount of activity in the injection syringe (column "SYRINGE"), as it has been entered by the operator in the input section (see chapter 4.5.). The activity of the subtracts is read from tape, calculated and printed in the column "SUBTRACTS" (example 5.5.(1)).

At times it might be necessary to enter the net activity which has been injected rather than the total activity in the syringe before the injection (e.g. if counting of the syringe after the injection has been omitted from the batch and was counted separately). This practise is only allowed if the number of microspheres is omitted as well, or the number of microspheres is corrected for the subtracted activity in the syringe after the injection. Entering the net activity and the gross number of microspheres causes MIC-II to underestimate the label ratio and overestimate the number of microspheres in further calculations.

If the total activity in the syringe, but not the number of microspheres have been entered, MIC-II will print a "0" in the column "# SPHERES" and a "0.0" in the column "RATIO" (example 5.5.(2)). If no subtracts have been provided, MIC-II prints a "0" in the column "SUBTRACTS" (example 5.5.(3)). If the total activity in the syringe has been omitted, a "0" is printed in the columns "SYRINGE", "INJECTED" and "# SPHERES", and a "0.0" is printed in the column "RATIO" (example 5.5.(4)).

Example 5.5.(1): Output INJECTED ACTIVITY.

INJECTED ACTIVITY

ISOTOPE	SYRINGE [CPM]	SUBTRACTS [CPM]	INJECTED [CPM]	# SPHERES	RATIO [CPM/MS]
00 57	6413541	276172	6137369	906622	6.8
00 58	1058778	40595	1058710	906723	1.1
00 60	1552527	16114	1455876	902449	1.6

Example 5.5.(2): INJECTED ACTIVITY, number of microspheres missing.

ISOTOPE	SYRINGE (CPM)	SUBTRACTS (CPM)	INJECTED (CPM)	# SPHERES	RATIO (CPM/PS)
CU-57	6414541	276172	6138369	0	0.0
CU-58	1008698	42575	1027103	0	0.0
CU-60	1532587	76711	1455876	0	0.0

Example 5.5.(3): INJECTED ACTIVITY, subtracts missing.

ISOTOPE	SYRINGE (CPM)	SUBTRACTS (CPM)	INJECTED (CPM)	# SPHERES	RATIO (CPM/PS)
CU-57	6414541	0	6414541	950000	6.8
CU-58	1008698	0	1008698	950000	1.1
CU-60	1532587	0	1532587	950000	1.6

Example 5.5.(4): INJECTED ACTIVITY, total activity in the syringe missing.

ISOTOPE	SYRINGE (CPM)	SUBTRACTS (CPM)	INJECTED (CPM)	# SPHERES	RATIO (CPM/PS)
CU-57	6414541	276172	6138369	999999	6.1
CU-58	0	42575	0	0	0.0
CU-60	0	76711	0	0	0.0

5.6. REFERENCE SAMPLE ARTERIAL/VENOUS

Since the output of both arterial and venous reference samples is very similar, they are discussed in the same paragraph.

MIC-II calculates and prints the activity and the number of microspheres in the arterial/venous reference sample (columns "ACTIVITY" and "# SPHERES") as well as the flow of the reference sample (column "FLOW") which has been entered by the operator in the input section (see chapter 4.5.), (example 5.6.(1)).

If the reference sample has been omitted, MIC-II prints a "0" in the columns "ACTIVITY" and "# SPHERES" (example 5.6.(2)). If the flow has been omitted, a "0.00" is printed in the column "FLOW" (example 5.6.(3)). If the number of microspheres is missing, MIC-II prints a "0" in the column "# SPHERES" (example 5.6.(4)). If the venous reference sample is missing for all isotopes, the output for this group is skipped.

Example 5.6.(1): Output REFERENCE SAMPLE ARTERIAL.

REFERENCE SAMPLE ARTERIAL

ISOTOPE	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	FLOW (ML/MIN)
CO-57	29167	4409	2.25
CO-58	8086	7056	2.25
CO-60	14870	9217	2.25

Example 5.6.(2): REFERENCE SAMPLE ARTERIAL, reference samples missing.

ISOTOPE	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	FLOW (ML/MIN)
CO-57	29167	4409	2.25
CO-58	0	0	2.25
CO-60	0	0	2.25

Example 5.6.(3): REFERENCE SAMPLE ARTERIAL, reference flow omitted.

PROBE	ACTIVITY (CFM)	# SPHERES	FLOW (ML/MIN)
00-52	2767	4402	2.25
00-58	8986	7056	0.00
00-60	14870	9217	0.00

Example 5.6.(4): REFERENCE SAMPLE ARTERIAL, number of microspheres missing.

PROBE	ACTIVITY (CFM)	# SPHERES	FLOW (ML/MIN)
00-52	2767	0	2.25
00-58	8986	0	2.25
00-60	14870	0	2.25

5.7. CARDIAC OUTPUT

MIC-II calculates and prints the cardiac output for each isotope in liters per minute in the column "CO" (example 5.7.(1)).

If the total activity in the syringe and/or the flow of the arterial reference sample have been omitted, and/or no arterial reference samples have been provided, MIC-II prints a "0.000" in the column "CO" (example 5.7.(2)). If the total activity in the syringe has been omitted for all isotopes, MIC-II skips the cardiac output section.

Example 5.7.(1): CARDIAC OUTPUT.

Example 5.7.(1): CARDIAC OUTPUT.

ISOTOPE	CO (L/MIN)
CU-57	0.464
CU-58	0.289
CU-60	0.220

Example 5.7.(2): CARDIAC OUTPUT, total activity in the syringe and/or reference sample flow omitted.

ISOTOPE	CO (L/MIN)
CU-57	0.464
CU-58	0.000
CU-60	0.000

5.8. ARTERIO-VENOUS SHUNT

MIC-II calculates and prints the arterio-venous shunt for each isotope in the column "AV-SHUNT" (example 5.8.(1)). The arterio-venous shunt is expressed as percent of the cardiac output.

If the arterial and/or venous reference samples have been omitted, and/or if the arterial and/or venous reference samples are missing, MIC-II prints a "0.00" in the column "AV-SHUNT" (example 5.8.(2)). If the venous reference sample flow and/or the venous reference samples are missing for all isotopes, MIC-II skips the output of the arterio-venous shunt.

Example 5.8.(1): Output AV-SHUNT.

ARTERIO-VENOUS SHUNT

ISOTOPE	AV-SHUNT (% OF CO)
CU-57	0.47
CU-58	0.57
CU-60	...

Example 5.8.(2): AV-SHUNT, venous reference sample flow and/or reference samples are missing.

ISOTOPE	AV-SHUNT (% OF CO)
CU-57	0.47
CU-58	0.00
CU-60	0.00

5.9. REGIONAL BLOOD FLOW

MIC-II calculates and prints for each organ and each isotope the regional blood flow in milliliters per minute per gram (column "RBF"), the activity and the number of microspheres in the specimen (columns "ACTIVITY" and "# SPHERES"), the weight of the specimen (column "WEIGHT") and the regional blood flow, corrected for the arterio-venous shunt (column "RBF+AVA"), (example 5.9.(1)). The sample numbers are printed for the first and the last sample of the ORGAN SAMPLE group.

If either the venous reference samples or the flow of the venous reference sample or both have been omitted for all isotopes, MIC-II skips the column "RBF+AVA" (example 5.9.(2)). If the arterial reference sample and/or the flow of the arterial reference sample have been omitted, MIC-II prints a "0.000" in the column "RBF" and "RBF+AVA", and a "0" in the column "# SPHERES", but it will print the net activity of the specimen in the column "ACTIVITY" (example 5.9.(3)). This feature is extremely useful in experiments in which tracers are involved which are not bound to microspheres, because the net activity figures can be immediately incorporated into further calculations according to the method of the particular tracers.

If the number of microspheres is missing, MIC-II prints a "0" in the column "# SPHERES" (example 5.9.(4)). If no weights have been entered, MIC-II generates a "1" as weight and prints a "1.0000" in the column "WEIGHT" (example 5.9.(5)). In this case there is no weight correction done.

If the references to organ samples have been omitted MIC-II skips the output of the regional blood flow, terminates the program regularly and prints the message "END" on the screen.

The message "END" is also printed on the screen if MIC-II has finished the output of the regional blood flow and the program is regularly terminated.

NOTE:

```
+-----+
| Negative values may occur in the columns "RBF", "ACTIV- |
| ITY" and "# SPHERES", if an organ specimen contains no |
| activity and the actual counts of this sample are less |
| than the background. |
+-----+
```

Example 5.9.(1): Output REGIONAL BLOOD FLOW.

REGIONAL BLOOD FLOW

JMPILL 27 26

ORGAN	ISOTOPE	RBF (ML/MIN-G)	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	WEIGHT (G)	RBF+AVA (ML/MIN-G)
Brain	Co-57	0.2500	20000	5076	3.0220	0.2500
	Co-58	0.2500	10000	8747	3.0220	0.2500
	Co-60	0.2500	19000	12007	3.0220	1.017

Example 5.9.(2): REGIONAL BLOOD FLOW, column "RBF+AVA" is skipped.

ORGAN	ISOTOPE	RBF (ML/MIN-G)	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	WEIGHT (G)	
Brain	Co-57	0.2500	20000	5076	3.0220	
	Co-58	0.2500	10000	8747	3.0220	
	Co-60	0.2500	19000	12007	3.0220	

Example 5.9.(3): REGIONAL BLOOD FLOW, output for tracers which are not bound to microspheres.

ORGAN	ISOTOPE	RBF (ML/MIN-G)	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	WEIGHT (G)	RBF+AVA (ML/MIN-G)
Brain	Co-57	0.2500	20000	5076	3.0220	0.2500
	Co-58	0.0000	10000	0	3.0220	0.0000
	Co-60	0.0000	19000	0	3.0220	0.0000

Example 5.9.(4): REGIONAL BLOOD FLOW, number of microspheres missing.

ORGAN	ISOTOPE	RBF [ML/MIN.G]	ACTIVITY [CPM]	# SPHERES	WEIGHT [g]	RBF+AVA [ML/MIN.G]
BRAIN	CO-57	0.963	38327	0	3.0220	0.963
	CO-58	0.923	10025	0	3.0220	0.931
	CO-60	0.294	14855	0	3.0220	1.017

Example 5.9.(5): REGIONAL BLOOD FLOW, weight input omitted.

ORGAN	ISOTOPE	RBF [ML/MIN.G]	ACTIVITY [CPM]	# SPHERES	WEIGHT [g]	RBF+AVA [ML/MIN.G]
BRAIN	CO-57	2.877	38327	5636	1.0000	2.911
	CO-58	2.737	10025	6747	1.0000	2.814
	CO-60	5.004	19855	12307	1.0000	3.074

5.10 READOUT EXAMPLE

The following pages show a complete readout of an experiment. TRACER-SEPHADEX MICROSPHERES (Pharmacia AB, Sweden) labelled with three different isotopes (cobalt-57, cobalt-58 and cobalt-60) have been used.

The microspheres were injected into the left ventricle of a rabbit (3 kg) in time intervals of five minutes. Arterial and venous reference samples were withdrawn from the femoral and pulmonal artery for approximately 95 seconds, starting five seconds before the injection of the microspheres. The blood loss was about 10 ml per injection.

```

*****
MIC-II
MICROSTRUCTURE METHOD FOR ANALYSIS OF RELATIONS
USER: JOHN DOE DATE: 7/12/77
CODE: SLDG EXP: NR: 1
*****

```

ENERGY WINDOWS

Isotope	Start (eV)	Peak (eV)	Stop (eV)
Cu-67	50	112	300
Cu-64	400	812	900
Cu-63	1000	1124	1200

1000
 1000
 1000
 1000
 1000
 1000

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

$$\frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} \right)^2 = \frac{1}{8}$$

1. *Introduction*
 2. *Methodology*
 3. *Results*
 4. *Discussion*
 5. *Conclusion*
 6. *References*
 7. *Appendix*
 8. *Index*
 9. *Table of Contents*
 10. *Summary*
 11. *Abstract*
 12. *Keywords*
 13. *Subject Headings*
 14. *Notes*
 15. *Footnotes*
 16. *References*
 17. *Appendix*
 18. *Index*
 19. *Table of Contents*
 20. *Summary*
 21. *Abstract*
 22. *Keywords*
 23. *Subject Headings*
 24. *Notes*
 25. *Footnotes*
 26. *References*
 27. *Appendix*
 28. *Index*
 29. *Table of Contents*
 30. *Summary*
 31. *Abstract*
 32. *Keywords*
 33. *Subject Headings*
 34. *Notes*
 35. *Footnotes*
 36. *References*
 37. *Appendix*
 38. *Index*
 39. *Table of Contents*
 40. *Summary*
 41. *Abstract*
 42. *Keywords*
 43. *Subject Headings*
 44. *Notes*
 45. *Footnotes*
 46. *References*
 47. *Appendix*
 48. *Index*
 49. *Table of Contents*
 50. *Summary*
 51. *Abstract*
 52. *Keywords*
 53. *Subject Headings*
 54. *Notes*
 55. *Footnotes*
 56. *References*
 57. *Appendix*
 58. *Index*
 59. *Table of Contents*
 60. *Summary*
 61. *Abstract*
 62. *Keywords*
 63. *Subject Headings*
 64. *Notes*
 65. *Footnotes*
 66. *References*
 67. *Appendix*
 68. *Index*
 69. *Table of Contents*
 70. *Summary*
 71. *Abstract*
 72. *Keywords*
 73. *Subject Headings*
 74. *Notes*
 75. *Footnotes*
 76. *References*
 77. *Appendix*
 78. *Index*
 79. *Table of Contents*
 80. *Summary*
 81. *Abstract*
 82. *Keywords*
 83. *Subject Headings*
 84. *Notes*
 85. *Footnotes*
 86. *References*
 87. *Appendix*
 88. *Index*
 89. *Table of Contents*
 90. *Summary*
 91. *Abstract*
 92. *Keywords*
 93. *Subject Headings*
 94. *Notes*
 95. *Footnotes*
 96. *References*
 97. *Appendix*
 98. *Index*
 99. *Table of Contents*
 100. *Summary*
 101. *Abstract*
 102. *Keywords*
 103. *Subject Headings*
 104. *Notes*
 105. *Footnotes*
 106. *References*
 107. *Appendix*
 108. *Index*
 109. *Table of Contents*
 110. *Summary*
 111. *Abstract*
 112. *Keywords*
 113. *Subject Headings*
 114. *Notes*
 115. *Footnotes*
 116. *References*
 117. *Appendix*
 118. *Index*
 119. *Table of Contents*
 120. *Summary*
 121. *Abstract*
 122. *Keywords*
 123. *Subject Headings*
 124. *Notes*
 125. *Footnotes*
 126. *References*
 127. *Appendix*
 128. *Index*
 129. *Table of Contents*
 130. *Summary*
 131. *Abstract*
 132. *Keywords*
 133. *Subject Headings*
 134. *Notes*
 135. *Footnotes*
 136. *References*
 137. *Appendix*
 138. *Index*
 139. *Table of Contents*
 140. *Summary*
 141. *Abstract*
 142. *Keywords*
 143. *Subject Headings*
 144. *Notes*
 145. *Footnotes*
 146. *References*
 147. *Appendix*
 148. *Index*
 149. *Table of Contents*
 150. *Summary*
 151. *Abstract*
 152. *Keywords*
 153. *Subject Headings*
 154. *Notes*
 155. *Footnotes*
 156. *References*
 157. *Appendix*
 158. *Index*
 159. *Table of Contents*
 160. *Summary*
 161. *Abstract*
 162. *Keywords*
 163. *Subject Headings*
 164. *Notes*
 165. *Footnotes*
 166. *References*
 167. *Appendix*
 168. *Index*
 169. *Table of Contents*
 170. *Summary*
 171. *Abstract*
 172. *Keywords*
 173. *Subject Headings*
 174. *Notes*
 175. *Footnotes*
 176. *References*
 177. *Appendix*
 178. *Index*
 179. *Table of Contents*
 180. *Summary*
 181. *Abstract*
 182. *Keywords*
 183. *Subject Headings*
 184. *Notes*
 185. *Footnotes*
 186. *References*
 187. *Appendix*
 188. *Index*
 189. *Table of Contents*
 190. *Summary*
 191. *Abstract*
 192. *Keywords*
 193. *Subject Headings*
 194. *Notes*
 195. *Footnotes*
 196. *References*
 197. *Appendix*
 198. *Index*
 199. *Table of Contents*
 200. *Summary*
 201. *Abstract*
 202. *Keywords*
 203. *Subject Headings*
 204. *Notes*
 205. *Footnotes*
 206. *References*
 207. *Appendix*
 208. *Index*
 209. *Table of Contents*
 210. *Summary*
 211. *Abstract*
 212. *Keywords*
 213. *Subject Headings*
 214. *Notes*
 215. *Footnotes*
 216. *References*
 217. *Appendix*
 218. *Index*
 219. *Table of Contents*
 220. *Summary*
 221. *Abstract*
 222. *Keywords*
 223. *Subject Headings*
 224. *Notes*
 225. *Footnotes*
 226. *References*
 227. *Appendix*
 228. *Index*
 229. *Table of Contents*
 230. *Summary*
 231. *Abstract*
 232. *Keywords*
 233. *Subject Headings*
 234. *Notes*
 235. *Footnotes*
 236. *References*
 237. *Appendix*
 238. *Index*
 239. *Table of Contents*
 240. *Summary*
 241. *Abstract*
 242. *Keywords*
 243. *Subject Headings*
 244. *Notes*
 245. *Footnotes*
 246. *References*
 247. *Appendix*
 248. *Index*
 249. *Table of Contents*
 250. *Summary*
 251. *Abstract*
 252. *Keywords*
 253. *Subject Headings*
 2

Frequency	From 100 to 1000 Hz	From 1000 to 10000 Hz	From 10000 to 100000 Hz
1000 Hz	1.0	1.0	1.0
10000 Hz	1.0	1.0	1.0
100000 Hz	1.0	1.0	1.0

TABLE 1

100,000,000

TEST CASE	WINDOW 1 (X)	WINDOW 2 (Y)	WINDOW 3 (Z)
100,000,000	100,0	0,1	0,0
100,000,000	50,2	100,0	5,2
100,000,000	50,4	50,3	100,0

TABLE 100,000,000

100,000,000

100,000,000

100,000,000

REFERENCE TABLE CONTENTS

UNIT	RELATIVE HUMIDITY (%)	RELATIVE HUMIDITY (%)	RELATIVE HUMIDITY (%)
100%	50/60	40/50	30/40
100%	50/60	40/50	30/40
100%	50/60	40/50	30/40

SULFIDE-SENSITIVE SPECIES

TEST	REDUCTANT CONC.	SPECIES	LOAD LEVEL
100%	10%	1	10%
100%	20%	2	20%
100%	20%	10	20%

1000

CONSUMPTION

ISOPIRE	CO
CO-57	0.468
CO-58	0.289
CO-59	0.220

ARTERIO-VEINOUS SHUNT

TYPE OF E	60-50 MM Hg	% OF 1.00
CO-5.7	0.47	
CO-5.3	0.87	
CO-4.0	2.27	

REGIONAL RAINFALL

SAMPLE 27 - 36

ORGAN	1-100%	RFP [CPL/MIN-GJ]	ACTIVITY [CPH]	# SPHERES	WEIGHT [G]	RFP/ACTIVITY [CPL/MIN-GJ]
GRAIN	10-57	0.959	38327	5676	3.0220	0.263
	10-58	0.223	10025	8747	3.0220	0.951
	10-60	0.994	19859	12407	3.0220	1.017
HEART	10-57	8.441	214084	21706	1.9170	3.481
	10-58	4.021	27702	24173	1.9170	4.056
	10-60	5.319	67384	41768	1.9170	5.442
LUNG	10-57	0.310	5264	780	1.2850	0.211
	10-58	0.261	1206	1053	1.2850	0.204
	10-60	0.479	4062	2522	1.2850	0.370

CONT

ORGAN	ISOTOPE	REF. / LPL/RIN (G)	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	WEIGHT (G)	KMP/AVA (LPL/RIN (G))
SILVER	109-57	0.376	8860	1312	1.7820	0.376
	109-58	0.067	559	437	1.7820	0.068
	109-60	0.106	1244	771	1.7820	0.106
SULFEN	109-57	1.269	19459	2882	1.1590	1.275
	109-58	0.506	2106	1827	1.1590	0.510
	109-60	0.262	2007	1245	1.1590	0.268
THIMBLE	109-57	6.601	29511	1257	1.0250	6.632
	109-58	2.074	11323	9881	1.0250	2.101
	109-60	2.868	19430	12044	1.0250	2.865
THIMBLE	109-57	6.505	89417	13243	1.0390	6.535
	109-58	3.280	12246	10656	1.0390	3.308
	109-60	3.106	21326	13219	1.0390	3.175

TABLE 11

ORGAN	ISOTOPE	REF. TEMP./MIN. (°C)	ACTIVITY (CPM)	# SPHERES	WEIGHT (G)	EXP. CORR. (HR./MIN. G)
LITHIUM	Li-5/	0, 718	10811	1601	1, 1380	0, 721
	Li-53	0, 413	1287	1474	1, 1380	0, 417
	Li-60	0, 286	1222	1191	1, 1380	0, 262
PHOSPHATE	P-32/	0, 097	2147	318	1, 6670	0, 093
	P-38	0, 043	255	223	1, 6670	0, 1147
	P-60	0, 029	342	200	1, 6670	0, 030
STRONTIUM	Sr-87	0, 046	637	95	1, 0550	0, 046
	Sr-90	0, 029	107	95	1, 0550	0, 029
	Sr-90	0, 017	119	74	1, 0550	0, 017

6. USER DEFINABLE KEYS

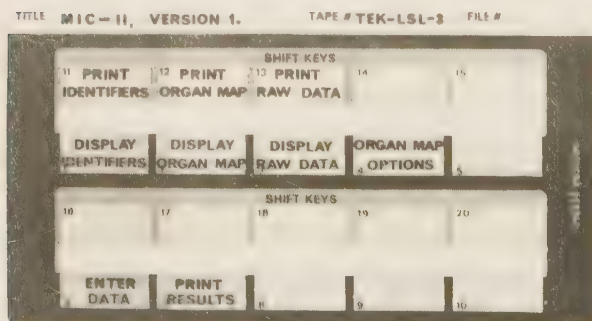
User definable keys (UDKs) are special function keys which are placed on the left upper corner of the keyboard of the 4051 computer. By pressing a UDK, the operator can call for a particular program function or control program execution. The UDKs perform the functions which are indicated by the corresponding overlay (example 6.(1)). UDKs which are labelled twice can perform two functions: Pressing only the UDK activates the function labelled below the key, while pressing the SHIFT-key and the UDK at the same time activates the function labelled above the key.

Two different types of UDKs are used in the program MIC-II. The keys in the upper row, labelled on white background, call special routines which provide the operator with additional information (listings etc.), but do not advance program execution. The keys in the lower row, labelled on yellow background, have the function of "driver"-keys, i.e. they advance the main program. UDKs which are without labels have no functions.

NOTE:

```
+-----+
| UDKs should only be used if MIC-II has printed a "READY" |
| on the the screen. Interrupting a running program by |
| pressing a UDK is a dangerous practise and may cause |
| unpredictable results or even system errors and a com- |
| plete erasing of the memory.                             |
+-----+
```

Example 6.(1): UDK-overlay for MIC-II.



Nine UDK-functions are available:

PRINT IDENTIFIERS Both functions call a routine to list the identifiers of the ten organ maps which are stored on tape. PRINT IDENTIFIERS will print the list on the line printer, while DISPLAY IDENTIFIERS will print the list on the screen (example 6.(2)).

Example 6.(2): UDK "DISPLAY IDENTIFIERS".

LIST ORGAN MAP IDENTIFIERS

# MAP	IDENTIFIER
1	MONK ANAPH
2	HEMO-DIL.
3	SHOCK EXP.
4	K.L. RATS
5	RABBIT TST
6	NOT USED
7	NOT USED
8	NOT USED
9	NOT USED
10	NOT USED

PRINT ORGAN MAP
DISPLAY ORGAN MAP

Both functions call a routine to list a particular organ map which is stored on tape. MIC-II asks the operator for the number of the map by marking a numeric input field. After entering the number of the organ map, MIC-II prints the identifier and the number of organ names which are stored in the map. Then the organ names will be printed, each preceded by its number (example 6.(3)). PRINT ORGAN MAP will print the map on the line printer, while DISPLAY ORGAN MAP will print the map on the screen.

Example 6.(3): UDK "DISPLAY ORGAN MAP".

LIST ORGAN MAP

NUMBER OF MAP >3

NUMBER OF ORGAN SAMPLES: 10

IDENTIFIER: SHOCK EXP.

#	NAME OF ORGAN
1	BRAIN
2	HEART
3	LUNG
4	LIVER
5	SPLEEN
6	KIDNEY L
7	KIDNEY R
8	ILEUM
9	MUSCLE
10	SKIN

PRINT RAW DATA
 DISPLAY RAW DATA

Both functions call a routine to list the data as it is recorded from the PACKARD 5986. MIC-II asks the operator for the number of the file on which the data is stored (see chapter 2.3. for information about data files). After entering the file number, MIC-II prints a list of the raw data in the same format as the PACKARD 5986 does (see chapter 2.2. for information about the record format), (example 6.(4)). In case, MIC-II cannot find the specified data file, it will print an error message on the screen. PRINT RAW DATA will print the list on the line printer, while DISPLAY RAW DATA will print the list on the screen. If printed on the screen, the automatic paging is suppressed in order to give the operator the opportunity to study the data. The listing can be continued by pressing the HOME/PAGE key.

Example 6.(4): UDK "DISPLAY RAW DATA".

LIST RAW DATA

DATA FILE NUMBER >1

```
000015 000050
000050 000013 000112 000291 000300 000001 000000 031806
000400 000001 000812 000002 000900 000000 000000 000146
001000 000000 001154 000000 001600 000000 000000 000049
```

```
000016 000050
000050 000002 000112 000010 000300 000001 000000 001500
000400 000001 000812 000002 000900 000001 000000 000116
001000 000001 001154 000000 001600 000000 000000 000050
```

```
000017 000050
000050 000003 000112 000002 000300 000000 000000 000302
000400 000002 000812 000001 000900 000000 000000 000095
001000 000001 001154 000000 001600 000000 000000 000049
```

```
000018 000050
000050 000001 000112 000001 000300 000005 000000 000100
000400 000000 000812 000000 000900 000000 000000 000104
001000 000001 001154 000000 001600 000000 000000 000046
```

```
000019 000050
000050 000027 000112 000020 000300 000020 000000 004952
000400 000023 000812 000143 000900 000005 000000 007451
001000 000002 001154 000001 001600 000000 000000 000697
```

ORGAN MAP OPTIONS

This function recalls the list of organ map options (example 6.(5)). The operator may continue as described in chapter 4.9. ff. This function can be useful if incorrect weight figures have been entered or if the organ map is to be re-arranged.

Example 6.(5): UDK "ORGAN MAP OPTIONS"

SELECT ORGAN MAP OPTION >

- 1 CREATE NEW MAP
- 2 USE OLD MAP
- 3 EDIT OLD MAP

ENTER DATA

This function initializes the program MIC-II and starts the input section as described in chapter 4.

PRINT RESULTS

This function starts the processing and output section of MIC-II. Pressing the UDK "PRINT RESULTS" will disable all the UDKs and print the results on the line printer as described in chapter 5. When MIC-II has finished, it will print a message on the screen:

A restart of MIC-II is only possible by pressing AUTOLOAD and continuing as described in chapter 4.2.

NOTE:

```
+-----+
| A restart by pressing AUTOLOAD |
| erases all variables and values in |
| the memory.                      |
+-----+
```

APPENDIX A

ERROR MESSAGES

A.1. ERRORS WHICH DO NOT ABORT THE PROGRAM

```
+-----+
! INVALID ENTRY !
+-----+
```

OCCURRENCE	Numeric or command input.
DESCRIPTION	An attempt has been made to enter a number which is out of the range covered by MIC-II, or to enter a incorrect command.
RANGE	Number of isotopes: 1-10 Number of organ samples: 1-100 Number of organ maps: 1-10
COMMAND	M(ODIFY) A(DD) I(NSERT) D(ELETE) E(ND) YES NO
RE-ENTRY	Yes.

```
+-----+
! MAXIMUM TEXT LENGTH IS xx CHARACTERS !
+-----+
```

OCCURRENCE	Text input.
DESCRIPTION	An attempt has been made to enter a text string, the length of which exceeds the maximum number of characters which is allowed by MIC-II.
TEXT LENGTH	Isotope names: 6 characters. Any other text: 10 characters.
RE-ENTRY	Yes.

+-----+
! EDITING TERMINATED - ORGAN MAP FULL !
+-----+

OCCURRENCE During editing an old map.

DESCRIPTION An attempt has been made to enter more than 100 organ names during editing an old map. MIC-II terminates the editing procedure but saves all modifications which have been made before the map was full. MIC-II asks the operator whether the map is to be stored in its actual configuration.

RE-ENTRY Yes. The operator must re-enter the organ map options by specifying that the map is not to be stored (answer "NO"). If an attempt is made to expand a full organ map once more, MIC-II will respond again with an error message.

+-----+
! MAGNETIC TAPE ERROR - CODE xx ON FILE yy !
+-----+

OCCURRENCE Search or read operation on the data tape.

DESCRIPTION A magnetic tape error which is specified by the code "xx" has occurred while MIC-II has been trying to find or read the file "yy".

CODE

1	Domain error or invalid argument.
2	File not found.
3	Magnetic tape format error.
4	Illegal access.
5	File not open.
6	Read error (10 re-reads).
7	No cartridge inserted.
8	Over-read (illegal tape record length).
9	Tape cartridge write-protected.
10	Read-after-write error.
11	End of medium.
12	End of file.

Consult the operating manuals of the TEKTRONIX 4923 and 4924 tape deck for further explanation of the error codes.

RE-ENTRY Yes.

A.2. ERRORS WHICH ABORT THE PROGRAM

```
+-----+
! PROGRAM ABORTED - RECORD FORMAT INVALID !
+-----+
```

OCCURRENCE During program execution.

DESCRIPTION The record format of the data on the data
 tape is not compatibel with MIC-II. The
 PACKARD 5986 record format should be checked.

NOTE:

```
+-----+
! Double-Peak-settings cannot be detected by !
! MIC-II.                                     !
+-----+
```

RE-ENTRY No.

```
+-----+
! PROGRAM ABORTED - DATA OF SAMPLE xx NOT FOUND IN FILE yy !
+-----+
```

OCCURRENCE During program execution.

DESCRIPTION The data of the sample "xx" could not be
 found in the specified file "yy" on the data
 tape. Check data on the data tape.

RE-ENTRY No.

```
+-----+
! PROGRAM ABORTED - STANDARD REFERENCES MISSING !
+-----+
```

OCCURRENCE During program execution.

DESCRIPTION Sample numbers are missing for either stan-
 dard references or arterial reference sam-
 ples. MIC-II has made an attempt to set up
 the overlap matrix but failed. A complete
 set of either standard references or arterial
 reference samples (at least one sample per
 isotope) is required by MIC-II.

RE-ENTRY No.

+-----+
! PROGRAM ABORTED - ARTERIAL REFERENCE SAMPLES MISSING !
+-----+

OCCURRENCE During program execution.

DESCRIPTION Sample numbers are missing for all arterial
 reference samples. At least one arterial
 reference sample is required by MIC-II.

RE-ENTRY No.

+-----+
! PROGRAM ABORTED - REFERENCE SAMPLE FLOW MISSING !
+-----+

OCCURRENCE During program execution.

DESCRIPTION The flow is missing for all arterial refer-
 ence samples. The flow must be provided for
 at least one arterial reference sample.

RE-ENTRY No.

+-----+
! PROGRAM ABORTED - OVERLAP-MATRIX HAS NO SOLUTION !
+-----+

OCCURRENCE During program execution.

DESCRIPTION The overlap-matrix is non-invertible, i.e.
 the determinant is "0" (see chapter 5.4.).
 The data may be recalculated by a different
 method, e.g. the linear regression method.

RE-ENTRY No.

APPENDIX B

MATHEMATICS AND LITERATURE REFERENCES

B.1. RAW DATA CALCULATIONS

The raw data is recorded on tape from the PACKARD 5986 (see chapter 2.). MIC-II reads the raw data from the tape and calculates the net counts per minute (cpm) for each window and each sample (1).

$$c_{jk} = \frac{60 d_{jk}}{t} - b_j \quad \begin{matrix} j=1,2,3,\dots,n \\ k=1,2,3,\dots,p \end{matrix} \quad (1)$$

where c_{jk} = net count rate in the window j and the sample k [cpm].

d_{jk} = counts in the window j and the sample k during the time t .

t = counting time [sec].

b_j = average background count rate in the window j [cpm].

n = number of windows.

p = number of samples in one group.

If a group consists of several samples the net count rates are added (2).

$$c_j = \sum_{k=1}^p c_{jk} \quad (2)$$

where c_j = net count rate in the window j of one sample group containing p samples [cpm].

B.2. BACKGROUND

The average background count rate is the mean value of the count rates of the background sample group (3).

$$b_{jk} = \frac{\sum_{k=1}^p b_{jk}}{p} \quad (3)$$

where b_j = average background count rate in the window j [cpm].

b_{jk} = count rate in the window j of the background sample k [cpm].

The standard deviation (4) of the average background count rate is calculated according to SACHS [1].

$$s_j = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^p (b_{jk})^2 - \frac{\left(\sum_{k=1}^p b_{jk}\right)^2}{p}}{p-1}} \quad (4)$$

where s_j = standard deviation of the average background count rate in the window j [cpm].

B.3. MATRIX CALCULATIONS

The overlap of the nuclide i into the window j is given by

$$a_{ij} = \frac{c_{ij}}{c_{ii}} \quad i=1,2,3,\dots,m \quad (5)$$

where a_{ij} = overlap factor of the nuclide i into the window j .

c_{ij} = net count rate of the nuclide i in the window j [cpm].

m = number of isotopes in the mixture.

The (unknown) amounts of the nuclides in the mixture can be obtained by solving a set of simultaneous linear equations (6).

$$\begin{aligned} y_1 &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1m}x_m \\ y_2 &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2m}x_m \\ &\vdots \quad \quad \quad \vdots \quad \quad \quad \vdots \quad \quad \quad \vdots \\ y_n &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nm}x_m \end{aligned} \quad (6)$$

where x_i = (unknown) amount of the nuclide i in the mixture [cpm].

y_j = net count rate of the mixture in window j [cpm].

The set of simultaneous linear equations (6) can be expressed in matrix notation (7).

$$Y = AX \quad (7)$$

The solution of (7) is obtained by inversion of the coefficient matrix A .

$$X = A^{-1}Y \quad (8)$$

The matrix inversion is performed by the GAUSS-JORDAN-technique with full row and column pivoting. This algorithm is a subroutine of the TEKTRONIX-firmware (Matrix-ROM).

The validity and accuracy of the inversion is checked by calculating the condition number k of the matrix.

$$k = \left| h_1 h_2 \right| \quad (2)$$

where k = condition number k .

h_1 = largest element in the source matrix.

h_2 = largest element in the inverted matrix.

B.4. MICROSPHERES METHOD

The effective injected activity is

$$I = I_o - I_s \quad (10)$$

where I = effective injected activity [cpm].

I_o = total activity in the syringe measured before the injection [cpm].

I_s = activity which has not been injected (syringe after the injection, catheters, stopcocks etc.) [cpm].

The label ratio for the actual window setting is

$$r = \frac{I_o}{N_o} \quad (11)$$

where r = label ratio [cpm/microsphere].

N_o = total number of microspheres in the syringe before the injection.

The number of microspheres in different samples or sample groups is

$$N = \frac{I}{r} \quad (12)$$

$$N_{ar} = \frac{I_{ar}}{r} \quad (13)$$

$$N_{vr} = \frac{I_{vr}}{r} \quad (14)$$

$$N_t = \frac{I_t}{r} \quad (15)$$

where N = effective injected number of microspheres.

N_{ar} = number of microspheres in the arterial reference sample.

N_{vr} = number of microspheres in the venous reference sample.

N_t = number of microspheres in the organ specimen.

I_{ar} = activity in the arterial reference sample [cpm].

I_{vr} = activity in the venous reference sample [cpm].

I_t = activity in the organ specimen [cpm].

The weight of the organ specimen is

$$W = \left| w_2 - w_1 \right| \quad (16)$$

where W = weight of the organ specimen [g].

w_1 = weight of the empty sample tube [g].

w_2 = weight of the empty sample tube and the organ specimen [g].

The cardiac output (17) is calculated according to ARCHIE et al. [2].

$$CO = \frac{I \times Q_{ar}}{I_{ar} \times 1000} \quad (17)$$

where CO = cardiac output [l/min].

Q_{ar} = flow rate of the arterial reference sample [ml/min].

The arterio-venous shunt (18) in percent of the cardiac output is calculated according to HALES [3].

$$AVA = \frac{I_{vr} \times Q_{ar} \times 100}{I_{ar} \times Q_{ar}} \quad (18)$$

where AVA = arterio-venous shunt [% of CO].

Q_{vr} = flow rate of the venous reference sample [ml/min].

The regional blood flow (19) is calculated according to ARCHIE et al. [2].

$$RBF = \frac{I_t \times Q_{ar}}{I_{ar} \times W} \quad (19)$$

where RBF = regional blood flow [ml/min x g].

The regional blood flow is corrected for the flow through arterio-venous anastomoses (20) according to ARCHIE et al. [2].

$$RBF+AVA = \frac{I_t}{\left(\frac{I_{ar}}{Q_{ar}} - \frac{I_{vr}}{Q_{vr}} \right) \times W} \quad (20)$$

where RBF+AVA = regional blood flow corrected for the arterio-venous shunt [ml/min x g].

B.5. LITERATURE REFERENCES

- [1] Sachs, L., *Ansewandte Statistik*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974, pp. 58.
- [2] Archie, J.P., Measurement of cardiac output with and organ trapping of radioactive microspheres, *Journal of Applied Physiology* 35: 148-154, 1973.
- [3] Hales, J.R.S., Radioactive microsphere measurement of cardiac output and regional tissue blood flow in the sheep, *Pfluegers Archiv* 344: 119-132, 1973.

APPENDIX C

LIST OF VARIABLES AND I/O ADDRESSES

The variables which are used in the Program MIC-II are listed below. They are subdivided into three groups:

Numerical array variables, one- or two-dimensional.

Ordinary numerical variables.

Strings (=text) variables.

The dimensions of numerical array variables are printed in parenthesis. If the dimensions of an array are inconsistent, "(variable)" is used as dimension subscript. Each variable is followed by a short description defining the purpose and actual value of the variable. If a variable is only used as an interim working value or as storage for provisional results, it will be defined as "Scratch". For the purpose of saving memory space several variables are used as "scratch"-variables before they are defined as described below.

C.1. NUMERICAL ARRAY VARIABLES

A(N5)	Scratch.
B(N5)	Background.
C(variable)	Scratch.
D(N5,N5)	Inverted overlap matrix.
E(N5)	Scratch.
G(N5)	Scratch.
L(N5,2 or 3)	Marker values.
P(N5)	Integral counts.
R(N5)	Number of microspheres/label ratio.
S(N5)	Activity in the subtracts.
T(N4,2)	Sample number references, column 1 contains the numbers of the first sample of each group, and column 2 contains the number of samples within one group.

U(N5)	Total activity in the syringe.
V(N5,2)	Reference sample flow, column 1 contains the arterial and column 2 the venous flow figures.
W(N3)	Weights of the organ specimens.
X(N5)	Activity in the arterial reference samples.
Y(N5)	Activity in the venous reference samples.
Z(variable)	Pool matrix for the printout.

C.2. ORDINARY NUMERICAL VARIABLES

F	Number of Program file, for module linkage.
D0	Dummy variable for marker counts.
D1	Integral counts, if it exceeds 10^6 .
D2	Largest element in D(N5,N5) before inversion.
D3	Largest element in D(N5,N5) after inversion.
D4	Scratch.
I	Loop index.
I1	Loop index.
I5	Loop index.
I6	Loop index.
J	Loop index.
K	Condition number k of matrix D(N5,N5).
K1	Sample number to be found on the data tape.
K4	Scratch.
K5	Substring length in M\$ and N\$.
K6	Scratch.
K7	Scratch.
N	Target variable for service requests from the 4924 tape deck.

N1 Scratch.
 N3 Number of organ samples.
 N4 Number of assumed sample groups.
 N5 Number of isotopes.
 P1 Record format control parameter.
 Q Address of I/O device: screen/printer.
 Q1 Address of I/O device: magnetic tape unit.
 Q2 First file for organ map storage.
 Q3 Last file for organ map storage.
 Q4 Number of file containing the first Program module to be executed.
 Q5 Number of file containing the data to be processed.
 R0 Scratch.
 S5 First sample of a group.
 S6 Last sample of a group.
 T1 Counting time.
 T5 Scratch.
 W1 Weight of the empty sample tube.
 W2 Weight of the sample tube plus organ specimen.
 X0 Scratch.
 X1 Page eject and numbering control parameter.
 0 = no page eject.
 1,2,3,... = page eject and the number of the new page.
 X2 Heading print control parameter.
 0 = heading not printed.
 1 = heading printed.
 X3 Sample number print control parameter.
 0 = sample numbers not printed.
 1 = sample numbers printed.

X4 Column box control parameter (number of
 columns fixed).

 1,2,3,...,11 = number of horizontal boxes
 (= number of columns).

X5 Column box control parameter (number of
 columns variable).

 0 = enables X4, disables X5 (transfers
 control to X4).

 1 = enables boxdrawing pattern for the
 "OVERLAP"-output.

 2 = enables boxdrawing pattern for the
 "RBF"-output.

X6 Label box control parameter.

 1 = box for one line label.

 2 = box for two line label.

X7 Organ name print control parameter.

 0 = box skipped and organ name not
 printed.

 1 = box and organ name printed.

 2 = empty box printed.

X8 Organ name control parameter.

 1,2,3,...,100 = number of organ name
 within the organ map.

C.3. STRING VARIABLES

A\$ Scratch.

B\$ Actual isotope name.

C\$ Scratch.

D\$ Scratch.

E\$ Scratch.

M\$ Organ map.

N\$ Isotope names.

P\$ Print format.

Q\$ Scratch.

C.4. I/O ADDRESSES

2	4923 External tape unit.
32	4051 screen.
33	4051 Internal tape unit.
41	Line Printer.

APPENDIX E

PROGRAM LISTINGS OF MIC-II

E.1. INTRODUCTION

A complete listing of MIC-II is provided in the following paragraphs.

E.2. LISTINGS OF MIC-II, PART 1

E.2.1. DEFINITION OF THE UDKs

FLOWCHART see D.3.1.

```
1 REM***** MIC-II PROGRAM FOR MICROSPHERES METHOD PART 1 *****
2 REM*** RUDI SCHLOSSER, PHARMACIA AB, 771127 ***
3 GO TO 100
4 GOSUB 6000
5 GO TO 200
8 GOSUB 6500
9 GO TO 200
12 GOSUB 7000
13 GO TO 200
16 GO TO 1640
24 GO TO 220
28 GO TO 1800
44 Q=41
45 GOSUB 6000
46 GO TO 200
48 Q=41
49 GOSUB 6500
50 GO TO 200
52 Q=41
53 GOSUB 7000
54 GO TO 200
```

E.2.2. MAIN PROGRAM

FLOWCHART see D.3.2.

```
100 INIT
110 SET KEY
115 RESTORE
120 Q=32
130 Q1=2
140 Q2=5
150 Q3=14
160 Q4=2
```

```

170 INPUT @01,30:N
180 PRINT @01,0:1,1,1,0
190 PRINT USING "P":
200 PRINT USING "//,""READY""":
210 RETURN
220 DIM D$(10)
230 X1=0
240 REM***** INITIAL INPUTS *****
250 DATA "USER","DATE","CODE","NR "
260 DATA "BACKGROUND","STANDARD REFERENCE","SUBTRACTS"
270 DATA "REFERENCE SAMPLE ARTERIAL","REFERENCE SAMPLE VENOUS"
280 DATA "ORGAN SAMPLES"
290 C$="BLOOD FLOW DETERMINATION WITH MICROSPHERES"
300 PRINT USING "P,15X,FA,/,15X,42""":C$
310 REM---HEADING DATA---
320 PRINT USING "//,""HEADING",/,7""":
330 E$=""
340 FOR I=1 TO 4
350 READ D$
360 PRINT USING "FA,"" > <""",11""H""",S":D$
370 INPUT C$
380 K5=10
390 GOSUB 4500
400 GO TO K6 OF 360
410 E$=E$&C$
420 NEXT I
430 REM---PRINT HEADING---
440 PRINT @41: USING "P,20L":
450 PRINT @41: USING "41T,52""*""":
460 GOSUB 650
470 PRINT @41: USING "41T,""*",63T,""MIC-II""",92T,""*""":
480 GOSUB 650
490 IMAGE41T,"* MICROSPHERES METHOD BASED ON MATRIX CALCULATIONS *"
500 PRINT @41: USING 490:
510 GOSUB 650
520 GOSUB 650
530 IMAGE41T,FA,FA,7X,FA,FA,92T,"*"
540 A$=SEG(E$,1,10)
550 B$=SEG(E$,11,10)
560 PRINT @41: USING 540:"* USER: ",A$,"DATE: ",B$
570 GOSUB 650
580 A$=SEG(E$,21,10)
590 B$=SEG(E$,31,10)
600 PRINT @41: USING 540:"* CODE: ",A$,"NR: ",B$
610 GOSUB 650
620 PRINT @41: USING "41T,52""*""":
630 GO TO 665
640 PRINT @41: USING "41T,""*",92T,""*""":
650 RETURN
665 DELETE 310,660
670 REM---INPUT ISOTOPE NAMES---
680 PRINT USING "//,""ISOTOPE NAMES",/,12""":
690 PRINT USING "//,""NUMBER OF ISOTOPES >""",S":
700 INPUT N5
710 IF N5>0 AND N5<11 THEN 740
720 PRINT USING "//,""INVALID ENTRY""",/:
730 GO TO 690
740 N4=3+3*N5
750 DELETE N$,T,U,V,R
760 DIM N$(N5*6),T(N4,2),U(N5),V(N5,2),R(N5)
770 PRINT USING "//,""NAME OF ISOTOPE""",/,""X""",S":
780 N$=""
790 FOR I=1 TO N5
800 PRINT USING "17T,2D,2X,"" > <""",7""H""",S":I
810 INPUT C$
820 K5=6
830 GOSUB 4500
840 GO TO K6 OF 800
850 N$=N$&C$
860 NEXT I
870 REM---INPUT TOTAL ACTIVITY SYRINGE---
880 PRINT USING "P,""TOTAL ACTIVITY SYRINGE (NET CPM)",/,32""":
890 FOR I=1 TO N5
900 D$=SEG(N$,I*6-5,6)
910 PRINT USING "6T,6A,3X,"" >""",S":D$
920 INPUT C$

```

```

930 IF C%<0 THEN 960
940 U(I)=0
950 GO TO 1000
960 U(I)=ABS(VAL(C%))
970 PRINT USING "32T, ""K"", ""NUMBER OF MICROSPHERES >"";S":
980 INPUT C%
990 IF C%<0 THEN 1020
1000 R(I)=1.0E-64
1010 GO TO 1030
1020 R(I)=ABS(VAL(C%))
1030 NEXT I
1040 REM---INPUT REFERENCE SAMPLE FLOW---
1050 PRINT USING "///""REFERENCE SAMPLE FLOW (ML/MIN)"";/,30""-"";/:
1060 FOR I=1 TO N5
1070 D$=SEG(N$,I*4-5,6)
1080 PRINT USING "6T,6A,3X, ""ARTERIAL >"";S":D$
1090 INPUT C%
1100 IF C%<0 THEN 1130
1110 V(I,1)=0
1120 GO TO 1140
1130 V(I,1)=ABS(VAL(C%))
1140 IF V(I,1)=0 THEN 1130
1150 PRINT USING "35T, ""K"", ""VENOUS >"";S":
1160 INPUT C%
1170 IF C%<0 THEN 1200
1180 V(I,2)=0
1190 GO TO 1210
1200 V(I,2)=ABS(VAL(C%))
1210 NEXT I
1220 REM---INPUT SAMPLE NUMBER REFERENCES---
1230 PRINT USING "P, ""SAMPLE NUMBER REFERENCES"";/,24""-"";:
1240 RESTORE 260
1250 FOR I=1 TO N4
1260 IF NOT(I=3+N5 OR I=N4) THEN 1280
1270 PRINT USING "P":
1280 READ C%
1290 PRINT USING "///,FA,/"":C%
1300 N=1+(N5-1)*(NOT(I=1 OR I=2+N5 OR I=N4))
1310 D$=""
1320 FOR J=1 TO N
1330 IF N=1 THEN 1350
1340 D$=SEG(N$,J*4-5,6)
1350 PRINT USING "6T,6A,3X, """, "";S":D$
1360 INPUT C%
1370 IF C%<0 THEN 1400
1380 T(I,1)=0
1390 GO TO 1460
1400 T(I,1)=VAL(C%)
1410 PRINT USING "21T, ""K"", ""TO >"";S":
1420 INPUT C%
1430 IF C%<0 THEN 1480
1440 T(I,2)=1
1450 GO TO 1500
1460 T(I,2)=0
1470 GO TO 1500
1480 IF T(I,1)=VAL(C%) THEN 1440
1490 T(I,2)=ABS(VAL(C%)-T(I,1))+1
1500 I=I+1
1510 NEXT J
1520 I=I-1
1530 NEXT I
1540 REM---DATA FILE NUMBER---
1550 ON SRQ THEN 1610
1555 N=0
1556 PRINT USING "P":
1560 PRINT USING " ""DATA FILE NUMBER >"";S":
1570 INPUT Q$
1580 Q$=ABS(Q$)
1590 FIND @Q1:Q$
1600 GO TO 1+(N=0) OF 1620,1640
1610 INPUT @Q1,30:N
1615 RETURN
1620 P$="/, ""MAGNETIC TAPE ERROR - CODE "";FD, "" ON FILE "";FD,/"
1625 PRINT USING P$:N,Q$
1630 GO TO 1560

```


E.2.4. SUBROUTINE "OLD MAP"

FLOWCHART see D.3.4.

```
2500 REM*** SUBROUTINE "OLD MAP" ***
2510 A$="OLD"
2520 B$="   #        NAME OF ORGAN        WEIGHT BEFORE        WEIGHT AFTER"
2530 GOSUB 4000
2540 DELETE W
2550 DIM M$(10*N3),W(N3)
2560 FOR I=1 TO N3
2570 GOSUB 5000
2580 C$=SEG(M$,I*10-9,10)
2590 PRINT USING "3D,5X,10A":I,C$
2600 GOSUB 5500
2610 NEXT I
2620 RETURN
```

E.2.5. SUBROUTINE "EDIT OLD MAP"

FLOWCHART see D.3.5.

```
3000 REM*** SUBROUTINE "EDIT OLD MAP" ***
3010 A$="EDIT OLD"
3020 B$="   #        OLD NAME        COMMAND   #        NEW NAME"
3030 GOSUB 4000
3040 I=0
3050 I=I+1
3060 GOSUB 5000
3070 C$=SEG(M$,I*10-9,10)
3080 PRINT USING "3D,5X,10A,3X,"">"",S":I,C$
3090 INPUT A$
3100 IF A$="" THEN 3680
3110 B$=SEG(A$,1,1)
3120 K1=POS("MAIDE",B$,1)
3130 IF K1=0 THEN 3180
3140 IF K1=5 THEN 3710
3150 A$="ADDED"
3160 GOSUB K1 OF 3220,3340,3500,3590
3170 GO TO 3680
3180 X1=X1+3
3190 GOSUB 5000
3200 PRINT USING "/,""INVALID ENTRY"/,"":
3210 GO TO 3070
3220 REM---SUBR "MODIFY MAP"---
3230 IF I>N3 THEN 3710
3240 C$=SEG(M$,I*10-9,10)
3250 IMAGE "K",3D,5X,10A,31T,3D,4X,">            <","11"H",S
3260 PRINT USING 3250:I,C$,I
3270 INPUT C$
3280 K5=10
3290 GOSUB 4500
3300 GO TO K6 OF 3240
3310 PRINT USING "31T,""K",""MODIFIED""":
3320 M$=REP(C$,I*10-9,10)
3330 RETURN
3340 REM---SUBR "ADD MAP"---
3350 FOR J=1 TO 100
3360 GOSUB 5000
3370 PRINT USING "31T,3D,4X,"">            <","11"H",S":I+1
3380 INPUT C$
3390 IF C$="" THEN 3490
3400 K5=10
3410 GOSUB 4500
3420 GO TO K6 OF 3370
```

```

3430 PRINT USING "53T, ""K"",FA":A$
3440 N:=N3+1
3450 I=I+1
3460 IF N3>100 THEN 3700
3470 M$=REP(C$,I*10-9,0)
3480 NEXT J
3490 RETURN
3500 REM---SUBR "INSERT MAP"---
3510 IF I>N3 THEN 3710
3520 M$=REP("",I*10-9,10)
3530 I=I-1
3540 N3=N3-1
3550 A$="INSERTED"
3560 PRINT USING "2""K"":
3570 GOSUB 3340
3580 RETURN
3590 REM---SUBR "DELETE MAP"---
3600 IF I>N3 THEN 3710
3610 C$=SEG(M$,I*10-9,10)
3620 PRINT USING """K"",3D,5X,10A,34X, ""DELETED"":":I,C$
3630 M$=REP("",I*10-9,10)
3640 N3=N3-1
3650 I=I-1
3660 RETURN
3670 REM---CONTINUE LOOP---
3680 IF I>N3 THEN 3050
3690 GO TO 3710
3700 PRINT USING "/, ""EDITING TERMINATED - ORGAN MAP FULL"", /":
3710 PRINT USING "/, ""STORE MAP (YES/NO) >""",S":
3720 INPUT C$
3730 IF C$="NO" THEN 3810
3740 IF C$="YES" THEN 3730
3750 PRINT USING "/, ""INVALID ENTRY"", /":
3760 GO TO 3710
3770 DIM M$(LEN(M$))
3780 FIND F
3790 WRITE @33:E$,M$
3800 CLOSE
3810 K7=0
3820 GO TO 3330
3830 END

```

E.2.6. SUBROUTINE "MAP READ AND HEADING"

FLOWCHART

see D.3.6.

```

4000 REM*** SUBROUTINE "MAP READ AND HEADING" ***
4010 P$="P,FA, "" ORGAN MAP"", /, ""-""
4020 C$=STR(LEN(A$)+10)
4030 P$=REP(C$,21,0)
4040 PRINT USING P$:A$
4050 IF K7=0 THEN 4160
4060 PRINT USING "//, ""NUMBER OF MAP >""",S":
4070 INPUT F
4080 F=F+02-1
4090 IF F>02 AND F<=03 THEN 4120
4100 PRINT USING "/, ""INVALID ENTRY"", /":
4110 GO TO 4060
4120 DELETE M$
4130 DIM M$(1000)
4140 FIND F
4150 READ @33:E$,M$
4160 N3=LEN(M$)/10
4170 PRINT @Q: USING "/, ""NUMBER OF ORGAN SAMPLES: """,FD":N3
4180 PRINT @Q: USING "/, ""IDENTIFIER: """,10A":E$
4190 PRINT @Q: USING "//,FA, /":S$
4200 RETURN

```

E.2.7. SUBROUTINE "FILL SUBSTRING"

FLOWCHART see D.3.7.

```
4500 REM*** SUBROUTINE "FILL SUBSTRING" ***
4510 IF LEN(C$)=K5 THEN 4610
4520 IF LEN(C$)<K5 THEN 4580
4530 X1=X1+2
4540 GOSUB 5000
4550 PRINT USING "/, ""MAXIMUM TEXT LENGTH IS "",FD, "" CHARACTERS"", /":K5
4560 K6=1
4570 RETURN
4580 D$=""
4590 D$=SEG(D$,1,K5-LEN(C$))
4600 C$=C$%D$
4610 K6=0
4620 RETURN
```

E.2.8. SUBROUTINE "PAGE FULL"

FLOWCHART see D.3.8.

```
5000 REM*** SUBROUTINE "PAGE FULL" ***
5010 X1=X1+1
5020 IF X1<32 THEN 5050
5030 PRINT USING "P,FA, /":B$
5040 X1=2
5050 RETURN
```

E.2.9. SUBROUTINE "WEIGHT INPUT"

FLOWCHART see D.3.9.

```
5500 REM*** SUBROUTINE "WEIGHT INPUT" ***
5510 PRINT USING "27T, ""X>""S":
5520 INPUT C$
5530 IF C$<>"" THEN 5540
5540 W1=0
5550 GO TO 5600
5560 W1=VAL(C$)
5570 PRINT USING "44T, ""X>""S":
5580 INPUT C$
5590 IF C$<>"" THEN 5620
5600 W2=0
5610 GO TO 5630
5620 W2=VAL(C$)
5630 W(I)=ABS(W2-W1)+(W2-W1=0)
5640 RETURN
```

E.2.10. UDK-ROUTINE "LIST IDENTIFIERS"

FLOWCHART see D.3.10.

```
6000 REM*** UDK-ROUTINE "LIST IDENTIFIERS" ***
6010 PRINT @Q: USING "P,""LIST ORGAN MAP IDENTIFIERS",/,26""-""":
6020 PRINT @Q: USING "/,5A,6X,10A,/" :"" MAP","IDENTIFIER"
6030 FOR I=Q2 TO Q3
6040 FIND I
6050 READ @Q3:C$
6060 PRINT @Q: USING "3D,8X,10A":I-Q2+1,C$
6070 NEXT I
6080 Q=32
6090 RETURN
```

E.2.11. UDK-ROUTINE "LIST ORGAN MAP"

FLOWCHART see D.3.11.

```
6500 REM*** UDK-ROUTINE "LIST ORGAN MAP" ***
6510 IF Q=32 THEN 6530
6520 PRINT @Q: USING "P,""LIST ORGAN MAP",/,14""-""",/":
6530 A$="LIST"
6540 B$="   #   NAME OF ORGAN"
6545 K7=1
6550 GOSUB 4000
6560 DIM M$(LEN(M$))
6570 FOR I=1 TO N3
6580 C$=SEG(M$,I*10-9,10)
6590 PRINT @Q: USING "3D,5X,10A":I,C$
6600 NEXT I
6610 Q=32
6620 RETURN
```

E.2.12. UDK-ROUTINE "LIST RAW DATA FROM TAPE"

FLOWCHART see D.3.12.

```
7000 REM*** UDK-ROUTINE "LIST RAW DATA FROM TAPE" ***
7010 PRINT @Q: USING "P,""LIST RAW DATA",/,13""-""",///":
7020 PRINT USING "/,""DATA FILE NUMBER >""$,S":
7030 INPUT Q5
7040 Q5=ABS(Q5)
7050 N=0
7060 ON SRQ THEN 7200
7070 FIND @Q1:Q5
7080 GO TO N>0 OF 7150
7090 FOR I=1 TO 60000
7100 INPUT @Q1:C$
7110 GO TO (N>0 AND N<11)+2*(N>10) OF 7150,7180
7120 C$=SEG(C$,2,LEN(C$)-1)
7130 PRINT @Q:C$
7140 NEXT I
7150 P$="/,""MAGNETIC TAPE ERROR - CODE ""$,FD,"" ON FILE ""$,FD,/"
7160 PRINT USING P$:N,Q5
7170 GO TO 7020
7180 Q=32
7190 RETURN
7200 INPUT @Q1,30:N
7210 RETURN
```

E.3. LISTINGS OF MIC-II, PART 2

E.3.1. MAIN PROGRAM

FLOWCHART see D.4.1.

```
1 REM***** MIC-II PROGRAM FOR MICROSPHERES METHOD PART 2 *****
2 REM*** RUDI SCHOSSER, PHARMACIA AB, 771127 ***
3 GO TO 100
100 DELETE Z,B,C,P,C$,P$
110 DIM Z(3),P$(80),C$(125)
120 SET NOKEY
140 REM*** RECORD FORMAT ***
150 FIND @Q1:QS
160 INPUT @Q1:C$,C$,C$
170 P1=(LEN(C$)=57)-(LEN(C$)=43)
180 IF P1<>0 THEN 220
190 C$="//"PROGRAM ABORTED - RECORD FORMAT INVALID""
200 PRINT USING C$:
210 END
220 REM*** MARKER-MATRIX ***
230 DIM L(N5,3-(P1=-1)),B(N5),C(N5),P(N5)
240 N=0
250 K1=0
260 GOSUB 7500
270 REM*** "WINDOW"-OUTPUT ***
280 DATA 1,1,0,4,0,2,0
290 DATA "ENERGY WINDOWS","ISOTOPE","START","PEAK","STOP"
300 DATA " ","[KEV]","[KEV]","[KEV]"
310 DATA "5.60,4X,":""," "
320 RESTORE 280
330 READ X1,X2,X3,X4,X5,X6,X7
340 GOSUB 8000
350 FOR I5=1 TO N5
360 B$=SEG(N5,I5*6-5,6)
370 Z(1)=L(I5,1)
380 Z(2)=L(I5,2)*(P1=1)
390 Z(3)=L(I5,2)*(P1=1)
400 GOSUB 9000
410 NEXT I5
420 REM*** BACKGROUND ***
430 DELETE Z
440 DIM Z(2)
450 B=0
460 C=0
470 IF T(1,1)=0 THEN 810
480 K1=T(1,1)-1
490 FOR I5=1 TO T(1,2)
500 I1=K1+1
510 GOSUB 7500
520 P=F*(60/T1)
530 B=B+P
540 IF T(1,2)=1 THEN 630
550 P=P^2
560 C=C+P
570 NEXT I5
580 C=C*T(1,2)
590 P=B^2
600 C=C-P
610 C=C/(T(1,2)*(T(1,2)-1))
620 C=SQR(C)
630 B=B/T(1,2)
640 REM---BACKGROUND OUTPUT---
650 DATA 1,1,3,0,2,0
660 DATA "BACKGROUND","ISOTOPE","BACKGROUND","SD "
670 DATA " ","[CPM]","[CPM]"
680 DATA "60,4X,":""," ",40,10,4X,":""," "
690 RESTORE 650
700 READ X2,X3,X4,X5,X6,X7
710 X1=X1+1
720 S5=T(1,1)
```

```

730 I6=I5+T(1,2)-1
740 GOSUB 8000
750 FOR I5=1 TO N5
760 B*=SEG(N$,I5*6-5,6)
770 Z(1)=B(I5)
780 Z(2)=C(I5)
790 GOSUB 9000
800 NEXT I5
810 REM*** OVERLAP ***
820 DELETE C,D,Z
830 DIM C(N5,N5),D(N5,N5),Z(N5)
840 D=0
850 FOR I5=1 TO N5
860 IF T(1+I5,1)>0 THEN 890
870 T5=2+N5
880 GO TO 910
890 NEXT I5
900 T5=1
910 FOR I5=1 TO N5
920 K1=T(T5+I5,1)
930 IF K1=0 THEN 990
940 GOSUB 7500
950 FOR I6=1 TO N5
960 D(I5,I6)=(P(I6)*60/T1-B(I6))/(P(I5)*60/T1-B(I5))
970 C(I5,I6)=D(I5,I6)*100
980 NEXT I6
990 NEXT I5
1000 IF SUM(D)=0 THEN 1370
1010 REM---MATRIX INVERSION---
1020 ON SIZE THEN 1340
1030 D=TRN(D)
1040 GOSUB 1400
1050 D2=D3
1060 D=INV(D)
1070 GOSUB 1400
1080 REM---CONDITION NUMBER---
1090 K=ABS(D2/D3)
1100 REM---OVERLAP OUTPUT---
1110 DATA 1,0,1,2,0
1120 DATA "OVERLAP","ISOTOPE","WINDOW 1","WINDOW 2","WINDOW 3"
1130 DATA "WINDOW 4","WINDOW 5","WINDOW 6","WINDOW 7","WINDOW 8"
1140 DATA "WINDOW 9","WINDOW 10"
1150 DATA " ", "[X]", "[X]", "[X]", "[X]", "[X]", "[X]", "[X]" "[X]", "[X]"
1160 DATA "[X]"
1170 E$=" (50.10,3X,";"")"
1180 C$=STR(N5)
1190 E$=REP(C$,1,1)
1200 RESTORE 1110
1210 READ X2,X3,X5,X6,X7
1220 X1=X1+1
1230 X4=N5+1
1240 GOSUB 8000
1250 FOR I5=1 TO N5
1260 B*=SEG(N$,I5*6-5,6)
1270 FOR I6=1 TO N5
1280 Z(I6)=C(I5,I6)
1290 NEXT I6
1300 GOSUB 9000
1310 NEXT I5
1320 PRINT @41: USING "///,""CONDITION OF MATRIX      K = ",10E"#K
1330 GO TO 1500
1340 IMAGE ///,"PROGRAM ABORTED - OVERLAP-MATRIX HAS NO SOLUTION"
1350 PRINT USING 1340:
1360 END
1370 IMAGE ///,"PROGRAM ABORTED - STANDARD REFERENCES MISSING"
1380 PRINT USING 1370:
1390 END
1400 REM---SUBR "MAX-VALUE"---
1410 D3=0
1420 FOR I5=1 TO N5
1430 FOR I6=1 TO N5-1
1440 D4=D(I5,I6) MAX D(I5,I6+1)
1450 IF D4<D3 THEN 1470
1460 D3=D4
1470 NEXT I6
1480 NEXT I5
1490 RETURN

```

```

1500 REM*** INJECTED ACTIVITY ***
1510 DELETE C,Z
1520 DIM S(N5),C(N5),E(N5),Z(5),A(N5)
1530 S=0
1540 IF SUM(U)=0 THEN 1690
1550 T5=2+N5
1560 IF T(T5,1)=0 THEN 1660
1570 K1=T(T5,1)-1
1580 FOR I5=1 TO T(T5,2)
1590 K1=K1+1
1600 GOSUB 7500
1610 P=P*(60/T1)
1620 F=P-B
1630 A=0 MPY P
1640 S=S+A
1650 NEXT I5
1660 C=U
1670 R=U/R
1680 A=R
1690 FOR I5=1 TO N5
1700 IF R(I5)>1.0E-6 THEN 1720
1710 R(I5)=1.0E+12
1720 NEXT I5
1730 U=U-S
1734 FOR I5=1 TO N5
1735 IF INT(U(I5)-S(I5))<>0 THEN 1737
1736 U(I5)=0
1737 NEXT I5
1740 E=U/R
1750 REM---INJECTED ACTIVITY OUTPUT---
1760 IF SUM(U)=0 THEN 1960
1770 DATA 1,0,6,0,2,0
1780 DATA "INJECTED ACTIVITY","ISOTOPE","SYRINGE","SUBTRACTS"
1790 DATA "INJECTED","# SPHERES","RATIO"
1800 DATA " ","[CPM]","[CPM]","[CPM]"," ","[CPM/MS]"
1810 DATA "4(80,2X,"";""),50.10,3X,"";""
1820 RESTORE 1770
1830 READ X2,X3,X4,X5,X6,X7
1840 X1=X1+1
1850 GOSUB 8000
1860 FOR I5=1 TO N5
1880 B*=SEG(N5,I5*6-5,6)
1890 Z(1)=C(I5)
1900 Z(2)=S(I5)
1910 Z(3)=U(I5)
1920 Z(4)=E(I5)
1930 Z(5)=A(I5)
1940 GOSUB 9000
1950 NEXT I5
1960 REM---LINK MODULE 3---
1970 FIND Q4+2
1980 CALL "LINK",1
1990 END

```

E.3.2. SUBROUTINE "SEARCH TAPE"

FLOWCHART see D.4.2.

```

7500 REM*** SUBROUTINE "SEARCH TAPE" ***
7510 N1=0
7520 ON SRQ THEN 7690
7530 IF K1>N+1 THEN 7560
7540 FIND @Q1:Q5
7550 GO TO N1>0 OF 7710
7560 INPUT @Q1:N,T1
7570 GO TO N1>0 OF 7710
7580 FOR I=1 TO N5
7590 IF P1=1 THEN 7620
7600 INPUT @Q1:L(I,1),D0,L(I,2),D0,D1,P(I)
7610 GO TO 1+(N1>0) OF 7640,7710
7620 INPUT @Q1:L(I,1),D0,L(I,2),D0,L(I,3),D0,D1,P(I)

```

```

7630 GO TO N120 OF 7710
7640 IF D1=0 THEN 7660
7650 F(I)=F(I)+D1*10^6
7660 NEXT I
7670 IF K1=N THEN 7560
7680 RETURN
7690 INPUT @Q1,30:N1
7700 RETURN
7710 GO TO N1=12 OF 7780
7720 P$="/,,"MAGNETIC TAPE ERROR - CODE "",FD,"" ON FILE "",FD,/"
7730 PRINT USING P$:N1,Q5
7740 PRINT USING "/,,"DATA FILE NUMBER >""$,S":
7750 INPUT Q5
7760 Q5=ABS(Q5)
7770 GO TO 7540
7780 P$="/,,"PROGRAM ABORTED - DATA OF SAMPLE "",FD,"
7790 C$="" NOT FOUND IN FILE "",FD,/"
7800 P$=F&C$
7810 PRINT USING P$:K1,Q5
7820 END

```

E.3.3. SUBROUTINE "OUTPUT LINE PRINTER (FORMATTING)"

FLOWCHART see D.4.3.

```

8000 REM*** SUBROUTINE "OUTPUT LINE PRINTER (FORMATTING)" ***
8010 IF X1=0 THEN 8030
8020 PRINT @41: USING "P,,"MIC-II"",115X,"PAGE "",FD":X1
8030 REM---HEADER---
8040 IF X2=0 THEN 8100
8050 READ A$
8060 P$="///,FA,/, ,,"""
8070 C$=STR(LEN(A$))
8080 P$=REP(C$,10,1)
8090 PRINT @41: USING P$:A$
8100 REM---LABEL "SAMPLE"---
8110 IF X3=0 THEN 8160
8120 IF S5=S6 THEN 8150
8130 PRINT @41: USING "///,,"SAMPLE"",3X,FD,"" - "",FD":S5,S6
8140 GO TO 8160
8150 PRINT @41: USING "///,,"SAMPLE"",3X,FD":S5
8160 REM---COLUMN HEADER---
8170 PRINT @41: USING "///":
8180 GOSUB 8500
8190 I1=0
8200 C$=""
8210 I1=I1+1
8220 FOR I=1 TO X4
8230 GO TO X5*(I1=2 AND I=1) OF 8250,8270
8240 GO TO 8280
8250 RESTORE 1150
8260 GO TO 8280
8270 RESTORE 1130
8280 READ A$
8290 C$=C$&"I"
8300 C$=REP(A$,I*11-10+INT((10-LEN(A$))/2)+1,LEN(A$))
8310 NEXT I
8320 C$=REP(":",LEN(C$)+1,0)
8330 PRINT @41: USING "FA":C$
8340 IF X6>I1 THEN 8200
8350 GOSUB 8500
8360 IF X5>0 THEN 8380
8370 READ E$
8380 REM---NUMERIC OUTPUT FORMAT I---
8390 IF X7=0 THEN 8430
8400 P$="";",",10A,"";",",2X,8A,"";",", "
8410 P$=REP(E$,23,1)
8420 RETURN
8430 REM---NUMERIC OUTPUT FORMAT II---
8440 P$="";",",2X,8A,"";",", "
8450 P$=REP(E$,15,1)
8460 RETURN

```

E.3.4. SUBROUTINE "NUMERIC OUTPUT"

FLOWCHART see D.4.4.

```
9000 REM*** SUBROUTINE "NUMERIC OUTPUT" ***
9010 GOSUB 9600
9020 GO TO X7 OF 9050,9070
9030 PRINT @41: USING P$:B$,Z
9040 GO TO 9090
9050 A$=SEG(M$,X8*10-9,10)
9060 GO TO 9080
9070 A$=" "
9080 PRINT @41: USING P$:A$,B$,Z
9090 GOSUB 9600
9100 GOSUB 9500
9110 RETURN
```

E.3.5. SUBROUTINE PACKAGE FOR BOX-PRINTING

FLOWCHART see D.4.5.

```
9500 REM---SUBR "PRINT HORIZONTAL+VERTICAL LINE"---
9510 Q$=" " + "-----" + " " + " "
9520 GOSUB 9700
9530 RETURN
9600 REM---SUBR "PRINT VERTICAL LINE"---
9610 Q$=" " ; " " ; " "
9620 GOSUB 9700
9630 RETURN
9700 REM---SUBR "FORMAT COMPOSITION"---
9710 C$=STR(X4)
9720 Q$=REP(C$,1,1)
9730 PRINT @41: USING Q$:
9740 RETURN
```

E.4. LISTING OF MIC-II, PART 3

E.4.1. MAIN PROGRAM

FLOWCHART see D.5.1.

```
1 REM***** MIC-II PROGRAM FOR MICROSHERES METHOD PART 3 *****
2 REM*** RUDI SCHOSSER, PHARMACIA AB, 771127 ***
3 GO TO 110
110 FIND @Q1:Q5
120 REM*** REFERENCE SAMPLES ***
130 DELETE E,S,C,Z
140 DIM X(N5),Y(N5),C(N5),Z(3)
150 R0=1
160 Y=0
170 T5=2+N5*R0
180 FOR I5=1 TO N5
190 K1=T(T5+I5,1)-1
200 IF K1=-1 THEN 270
210 FOR I6=1 TO T(T5+I5,2)
220 K1=K1+1
230 GOSUB 7500
240 Y(I5)=Y(I5)+P(I5)*60/T1-B(I5)
250 NEXT I6
260 GO TO 280
270 Y(I5)=0
280 NEXT I5
290 C=Y/R
300 GO TO (SUM(Y)=0)*R0 OF 620,650
310 X1=X1+1
320 GO TO R0-1 OF 380
330 A$="REFERENCE SAMPLE ARTERIAL"
340 GOSUB 450
350 X=Y
360 R0=2
370 GO TO 160
380 A$="REFERENCE SAMPLE VENOUS"
390 GOSUB 450
400 FOR I5=1 TO N5
410 IF X(I5)>0 AND V(I5,1)>0 AND V(I5,2)>0 THEN 430
420 Y(I5)=0
430 NEXT I5
440 GO TO 650
450 REM---SUBR "REFERENCE SAMPLE OUTPUT"---
460 DATA 0,4,0,2,0
470 DATA "ISOTOPE","ACTIVITY","# SPHERES","FLOW"
480 DATA " ","[CFM]"," ","[ML/MIN]"
490 DATA "2(8D,2X,"";""),4D,2D,3X,"";""
500 RESTORE 460
510 READ X3,X4,X5,X6,X7
520 PRINT @41: USING "P,","MIC-II",115X,""PAGE """,FD":X1
530 GOSUB 8060
540 FOR I5=1 TO N5
550 B$=SE0(N5,I5*6-5,6)
560 Z(1)=Y(I5)
570 Z(2)=C(I5)
580 Z(3)=V(I5,R0)
590 GOSUB 9000
600 NEXT I5
610 RETURN
620 IMAGE///,"PROGRAM ABORTED - ARTERIAL REFERENCE SAMPLES MISSING"
630 PRINT USING 620:
640 END
650 REM*** CARDIAC OUTPUT ***
660 GO TO (SUM(U)=0)+2*(SUM(V)=0) OF 880,850,850
670 DELETE C,Z
680 DATA 1,0,2,0,2,0
690 DATA "CARDIAC OUTPUT","ISOTOPE","CO "
700 DATA " ","[L/MIN]"
710 DATA "4D,3D,2X,"";""
720 RESTORE 680
```

```

730 READ X2,X3,X4,X5,X6,X7
740 X1=X1+1
750 GOSUB 8000
760 FOR I5=1 TO N5
770 B5=SEG(N5,I5*6-5,6)
780 IF X(I5)=0 OR U(I5)=0 THEN 810
790 Z=U(I5)*V(I5,1)/X(I5)/1000
800 GO TO 820
810 Z=0
820 GOSUB 9000
830 NEXT I5
840 GO TO 880
850 IMAGE//,"PROGRAM ABORTED - REFERENCE SAMPLE FLOW MISSING"
860 PRINT USING 850:
870 END
880 REM*** AVA-SHUNT ***
890 DELETE Z
900 IF SUM(Y)=0 THEN 1060
910 DATA 1,0,2,0,2,0
920 DATA "ARTERIO-VENOUS SHUNT","ISOTOPE","AV-SHUNT"
930 DATA " ","[% OF CO]"
940 DATA "4D,2D,2X,":"","""
950 RESTORE 910
960 READ X2,X3,X4,X5,X6,X7
970 X1=X1+1
980 GOSUB 8000
990 FOR I5=1 TO N5
1000 IF X(I5)=0 OR V(I5,2)=0 THEN 1050
1010 Z=Y(I5)*V(I5,1)/(X(I5)*V(I5,2))*100
1020 GO TO 1040
1030 Z=0
1040 GOSUB 9000
1050 NEXT I5
1060 REM*** REGIONAL BLOOD FLOW ***
1070 IF T(3+3*N5,1)=0 THEN 1680
1080 DELETE Z
1090 DIM C(N5),G(N5),E(N5),Z(4+(SUM(Y)<0)),A(N5)
1100 DATA 1,1,2,2,1
1110 DATA "REGIONAL BLOOD FLOW","ORGAN","ISOTOPE"
1120 DATA "RBF","ACTIVITY","# SPHERES","WEIGHT","RBF+AVA"
1130 DATA " ","","[ML/MIN*G]","[CFM]"," ","[G]","[ML/MIN*G]"
1140 E5="4D,3D,2X,":"","",2(8D,2X,":"","",3D,4D,2X,":"","""
1150 IF SUM(Y)=0 THEN 1180
1160 C5="4D,3D,2X,":"","""
1170 E5=E5&C5
1180 RESTORE 1100
1190 READ X2,X3,X5,X6,X7
1200 X1=X1+1
1210 X4=6+(SUM(Y)<0)
1220 T5=3+3*N5
1230 S5=T(T5,1)
1240 B5=S5+T(T5,2)-1
1250 GOSUB 8000
1260 X2=0
1270 X3=0
1280 X0=2
1290 K1=T(T5,1)-1
1300 FOR I5=1 TO T(T5,2)
1310 I1=K1+1
1320 GOSUB 7500
1330 P=P*(G0/T1)
1340 P=P-B
1350 A0=MPY P
1360 G=A/W(I5)
1370 G=A/R
1380 FOR I6=1 TO N5
1390 X0=X0+1
1400 IF X(I6)=0 THEN 1450
1410 E(I6)=C(I6)*V(I6,1)/X(I6)
1420 IF Y(I6)=0 THEN 1460
1430 C(I6)=C(I6)/(X(I6)/V(I6,1)-Y(I6)/V(I6,2))
1440 GO TO 1470
1450 E(I6)=0
1455 G(I6)=0
1460 C(I6)=0
1470 NEXT I6
1480 X7=1

```

```

1490 X8=I5
1500 FOR I6=1 TO N5
1510 B5=SEG(N5,I6*5-5,6)
1520 Z(1)=E(I6)
1530 Z(2)=A(I6)
1540 Z(3)=G(I6)
1550 Z(4)=W(I5)
1560 IF X4=6 THEN 1580
1570 Z(5)=C(I6)
1580 GOSUB 9000
1590 X7=2
1600 NEXT I6
1610 IF X0+N5<14 THEN 1670
1620 RESTORE 1110
1630 READ A5
1640 X1=X1-1
1650 GOSUB 8000
1660 X0=0
1670 NEXT I5
1680 PRINT @41: USING "P,F":
1690 PRINT USING "///, ""END""":
1700 END

```

E.4.2. SUBROUTINE "SEARCH TAPE"

FLOWCHART see D.5.2.

```

7500 REM*** SUBROUTINE "SEARCH TAPE" ***
7510 N1=0
7520 ON SRQ THEN 7690
7530 IF K1=>N+1 THEN 7560
7540 FIND @Q1:Q5
7550 GO TO N120 OF 7710
7560 INPUT @Q1:N,I1
7570 GO TO N120 OF 7710
7580 FOR I=1 TO N5
7590 IF P1=1 THEN 7620
7600 INPUT @Q1:L(I,1),D0,L(I,2),D0,D1,P(I)
7610 GO TO 1+(N120) OF 7640,7710
7620 INPUT @Q1:L(I,1),D0,L(I,2),D0,L(I,3),D0,D1,P(I)
7630 GO TO N120 OF 7710
7640 IF D1=0 THEN 7660
7650 P(I)=P(I)+D1*10^6
7660 NEXT I
7670 IF K1>N THEN 7560
7680 RETURN
7690 INPUT @Q1,30:N1
7700 RETURN
7710 GO TO N1=12 OF 7780
7720 P5="/, ""MAGNETIC TAPE ERROR - CODE "",FD, "" ON FILE "",FD,/"
7730 PRINT USING P5:N1,Q5
7740 PRINT USING "/", ""DATA FILE NUMBER : "",5":
7750 INPUT Q5
7760 Q5=ABS(Q5)
7770 GO TO 7540
7780 P5="/, ""PROGRAM ABORTED - DATA OF SAMPLE "",FD, ""
7790 C5="" NOT FOUND IN FILE "",FD,/, ""
7800 P5=P5%CL
7810 PRINT USING P5:K1,Q5
7820 END

```

E.4.3. SUBROUTINE "OUTPUT LINE PRINTER (FORMATTING)"

FLOWCHART see D.5.3.

```
9000 REM*** SUBROUTINE "OUTPUT LINE PRINTER (FORMATTING)" ***
9010 IF X1=0 THEN 9030
9020 PRINT @41: USING "P, ""MIC-II"",115X, ""PAGE ",FD":X1
9030 REM---HEADER---
9040 IF X2=0 THEN 9100
9050 READ A$
9060 P$="///,FA,/, ""-""
9070 C$=STR(LEN(A$))
9080 P$=REP(C$,10,1)
9090 PRINT @41: USING P$:A$
9100 REM---LABEL "SAMPLE"---
9110 IF X3=0 THEN 9160
9120 IF S5=S6 THEN 9150
9130 PRINT @41: USING "///, ""SAMPLE"",3X,FD, "" - "",FD":S5,S6
9140 GO TO 9160
9150 PRINT @41: USING "///, ""SAMPLE"",3X,FD":S5
9160 REM---COLUMN HEADER---
9170 PRINT @41: USING "///":
9180 GOSUB 9500
9190 I1=0
9200 C$=""
9210 I1=I1+1
9220 FOR I=1 TO X4
9230 GO TO X5*(I1=2 AND I=1) OF 9250,9270
9240 GO TO 9280
9250 RESTORE 1150
9260 GO TO 9280
9270 RESTORE 1130
9280 READ A$
9290 C$=C$&"":
9300 C$=REP(A$,I*11-10+INT((10-LEN(A$))/2)+1,LEN(A$))
9310 NEXT I
9320 C$=REP(":",LEN(C$)+1,0)
9330 PRINT @41: USING "FA":C$
9340 IF X6>11 THEN 9200
9350 GOSUB 9500
9360 IF X5>0 THEN 9380
9370 READ E$
9380 REM---NUMERIC OUTPUT FORMAT I---
9390 IF X7=0 THEN 9430
9400 P$="": "",10A, ""; "",2X,8A, ""; "", "
9410 P$=REP(E$,23,1)
9420 RETURN
9430 REM---NUMERIC OUTPUT FORMAT II---
9440 P$="": "",2X,8A, ""; "", "
9450 P$=REP(E$,15,1)
9460 RETURN
```

E.4.4. SUBROUTINE "NUMERIC OUTPUT"

FLOWCHART see D.5.4.

```
9000 REM*** SUBROUTINE "NUMERIC OUTPUT" ***
9010 GOSUB 9600
9020 GO TO X7 OF 9050,9070
9030 PRINT @41: USING P$:B$,Z
9040 GO TO 9090
9050 A$=SEG(M1,X8*10-9,10)
9060 GO TO 9080
9070 A$=""
9080 PRINT @41: USING P$:A$,B$,Z
9090 GOSUB 9600
9100 GOSUB 9500
9110 RETURN
```

E.4.5. SUBROUTINE PACKAGE FOR BOX-PRINTING

FLOWCHART see D.5.5.

```
9500 REM---SUBR "PRINT HORIZONTAL+VERTICAL LINE"---  
9510 Q$="" " "-----" " " " " " "  
9520 GOSUB 9700  
9530 RETURN  
9600 REM---SUBR "PRINT VERTICAL LINE"---  
9610 Q$="" "" " " " " " "  
9620 GOSUB 9700  
9630 RETURN  
9700 REM---SUBR "FORMAT COMPOSITION"---  
9710 C$=STR(X4)  
9720 Q$=REP(C$,1,1)  
9730 PRINT @41: USING Q$:  
9740 RETURN
```

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel möchte ich für die freundliche Aufnahme in seinem Institut und die Überlassung eines Arbeitsplatzes danken.

Herrn Prof. Dr. K. Meßmer bin ich zu tiefem Dank verpflichtet für die Hilfe und Unterstützung bei der Erlernung wissenschaftlicher Denk- und Arbeitsweisen, für wertvolle Anregungen und konstruktive Kritik, und nicht zuletzt für die Vermittlung meines Auslandsaufenthaltes in Schweden, wo ich entscheidende Impulse für das Gelingen dieser Arbeit erhielt.

Herrn Prof. Dr. J. Seifert und Frl. J. Krumbach danke ich für ihre Geduld während meiner Einführung in den Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen und für manch wertvollen Hinweis bezüglich der Microspheresmethode.

Herrn Prof. Dr. K. Überla danke ich für die Möglichkeit der Benutzung des Rechners HP 9830, auf dem die ersten Pilotprogramme der rechnergestützten Auswertung der Microspheresmethode getestet wurden.

Herrn Dr. K.-E. Arfors danke ich für die herzliche Aufnahme in seinem Department für Experimentelle Medizin während meines Studienaufenthaltes in Uppsala, Schweden, wo mir immer freundschaftliche Hilfe und tatkräftige Unterstützung zuteil wurde. Meinen dortigen, ehemaligen Kollegen Dr. B. Ågerup, Dr. R. Del Maestro, Dr. G. Smedegård und Dr. R. Tuma bin ich dankbar für fruchtbare Diskussionen und tätige Hilfe bei den Tierexperimenten. Die Damen Frl. G. Fredrickson, Frl. K. Lövgren und Frl. I. Eriksson standen mir mit ausgezeichnete technischer Assistenz zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt den medizinisch-technischen Assistentinnen des Instituts für Chirurgische Forschung, allen voran Frl. R. Pfeiffer, Frl. A. Holzer, Fr. B. Kahn, Fr. L. Jannink und Frl. A. Kreisle für ihre exzellente technische Assistenz bei den Tierversuchen in München, sowie ihren Einsatz und Mühe bei der Anfertigung der Zeichnungen und Abbildungen.

LEBENS LAUF

19. April 1950 geboren als Sohn des städtischen Amtmannes Rudolf Schosser und seiner Frau Marianne, geb. Mittermeier
- 1956 - 1960 Besuch der Volksschule an der Rotbuchenstrasse in München
- 1960 - 1969 Besuch des neusprachlichen Albert-Einstein-Gymnasiums in München
- 1969 Abitur am Albert-Einstein-Gymnasium
- 1969 - 1970 Studium der Chemie an der Technischen Universität München
- 1970 - 1975 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Würzburg und München
- Dezember 1975 Medizinisches Staatsexamen an der Universität München
- Februar - September 1976 Medizinalassistentenzeit am Institut für Chirurgische Forschung (Dir.: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel) und an der Chirurgischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. G. Heberer) der Universität München
- Oktober 1976 - Januar 1977 Medizinalassistentenzeit an der Medizinischen Abteilung (Chefarzt: Dr. G. Neureuther) des Kreiskrankenhauses Garmisch-Partenkirchen
- Februar 1977 Erteilung der Approbation als Arzt
- März 1977 - März 1978 Auslandsaufenthalt als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Department für Experimentelle Medizin (Leiter: Dr. K.-E. Arfors), Pharmacia AB, Uppsala, Schweden
- seit April 1978 Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am Institut für Chirurgische Forschung der Universität München
- November 1979 Genehmigung zum Führen der Zusatzbezeichnung "Medizinische Informatik" durch die Landesärztekammer Bayern

